

Contribution à l'Etude
de la
Diacétyldioxyphénylisatine
(ou Isacène)

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 27 Novembre 1926

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Pierre ANDRÉA

Eleve de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 10 Avril 1901, à BLIDAH (Algérie)



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

1926

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE LA DIACETYLDIOXYPHÉNYLISATINE
(ou Isacène)

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1926-1927 N° 18

Contribution à l'Etude
de la
Diacétyldioxyphénylisatine
(ou Isacène)

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 27 Novembre 1926

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Pierre ANDRÉA

Eleve de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 10 Avril 1901, à BLIDAH (Algérie)



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

—
1926

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire	M. H. HUGOUNENQ.
Doyen	M. J. LEPINE.
Assesseur	M. X.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, FLORENCE (A.), ROQUE

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. BARD
Cliniques chirurgicales	PIC
Clinique obstétricale et Accouchements	TIXIER
Clinique ophtalmologique	BERARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	X.
Clinique neurologique et psychiatrique	ROLLET
Clinique des maladies des enfants	NICOLAS
Clinique des maladies des femmes	LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND
Clinique des maladies des voies urinales	VILLARD
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	LANNOIS
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	ROCHET
Chimie biologique et médicale	NOVE-JOSSERAND
Chimie organique et Toxicologie	CLUZET
Matière médicale et Botanique	HUGOUNENQ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	MOREL
Anatomie	BRETIN
Histologie	GUIART
Physiologie	LATARJET
Pathologie interne	POLICARD
Pathologie et Thérapeutiques générales	DOYON
Anatomie pathologique	COLLET
Chirurgie opératoire	CADE
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie	PAVIOT
Médecine légale	PATEL
Hygiène	ARLOING (F.)
Thérapeutique, hydrologie et climatologie	ETIENNE-MARTIN
Pharmacie,	COURMONT (P.)
	X.
	LEULIER

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe	MM. VALLAS
— — Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN
— — Chimie minérale	BARRAL
— — Urologie	GAYET

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Anatomie topographique	MM. THEVENOT (Léon)
Puériculture et hygiène de la première enfance	RHENTER.
Chirurgie expérimentale	TAVERNIER.
Stomatologie	TELLIER

AGREGES

MM.	MM.	MM.
GARIN	CORDIER (V.)	SANTY
TRILLAT	ROUBIER	DUNET
SARVONAT	FAVRE	CHALIER (André)
FLORENCE (G.)	BONNET	CHALIER (Joseph)
ROCHAIX	RHENTER	NOEL
	MAZEL	

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. PIC, président ; PIERY, assesseur

CORDIER et ROUBIER agrégés.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation



A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A MON ONCLE ET PARRAIN,
LE DOCTEUR JACQUES CAVASSE,
Chevalier de la Légion d'honneur

Il fut notre premier Maître. Sa haute conscience professionnelle nous donna le goût des études médicales; elle sera pour nous un exemple à suivre au cours de notre carrière.

A MES SŒURS, A MES FRÈRES

A MON FRÈRE JEAN

Il nous a suivi dans la voie des études médicales; nous lui souhaitons le plus brillant avenir.

A MON AMI, LE DOCTEUR PIERRE LABARTHE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A M. LE MÉDECIN-MAJOR DE 1^{re} CLASSE PAITRE,

Professeur agrégé du Val-de-Grâce

Chevalier de la Légion d'honneur

Il fut pour nous le Maître toujours
indulgent que nous aimions à retrou-
ver dans les moments difficiles.

A M. LE PHARMACIEN-MAJOR DE 1^{re} CLASSE LEULIER,

*Professeur de Pharmacie à la Faculté de Médecine
et de Pharmacie*

Chevalier de la Légion d'honneur

Il a bien voulu revoir toute la partie
chimique de cette thèse; il ne nous a
épargné ni son temps, ni ses conseils.

Qu'il trouve ici l'expression de no-
tre profonde admiration et de notre
gratitude.

A MES MAÎTRES CIVILS ET MILITAIRES

A M. LE PROFESSEUR PIC,

Professeur de Clinique médicale à la Faculté de Médecine

Témoignage de profond respect et
de reconnaissance pour l'honneur qu'il
a bien voulu nous faire en présidant
cette thèse.

A M. LE PROFESSEUR-AGRÉGÉ PIERY,

Chevalier de la Légion d'honneur

Nous le remercions de la bienveil-
lance qu'il nous a toujours témoignée
au laboratoire de thérapeutique et
d'hydrologie.

A M. LE DOCTEUR IMBERT,

*Chef des Travaux pratiques de Thérapeutique
à la Faculté*

Il nous a inspiré le sujet de cette
thèse pour laquelle il a bien voulu nous
donner ses conseils.

AUX MEMBRES DE MON JURY



Digitized by the Internet Archive
in 2026

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE LA DIACÉTYLDIOXYPHÉNYLISATINE
(ou Isacène)

PREFACE

Nous avons profité de l'accueil bienveillant que nous fit M. le Professeur PIC, dans son laboratoire de la Faculté, pour reprendre les recherches de GUGGENHEIM, de KATZENELBOGEN et de GÜDER, sur l'action purgative de la diacétyldioxyphénylisatine (ou isacène).

Nous avons été encouragé dans cette voie par M. le Docteur IMBERT qui, ne nous ménageant ni son temps ni ses conseils, nous fit profiter de sa longue expérience. Nous le prions de vouloir bien trouver ici l'expression de toute notre gratitude.

Nous avons rencontré le même accueil bienveillant à l'Hôtel-Dieu de Lyon, à l'Asile de Bron, à l'Hôpital Saint-Roch de Nice, et à l'Asile Saint-Pierre, de Marseille. Partout on mit à notre disposition les services hospitaliers. Nous remercions M. le Professeur ROQUE, M. le Docteur REBATTU, M. le Docteur DECHAUME, M. le Docteur VIAN et M. le Docteur ALOMBERT-GOGET, de nous avoir permis de prendre toutes les observations que nous désirions et de mener à bien ce travail.

Dans une étude d'ensemble, nous montrons l'intérêt qu'il y aurait à trouver un purgatif anodin et efficace (Chapitre I^{er}). Nous étudions ensuite les travaux qui ont conduit à l'utilisation de l'isacène (Chapitre II). Au chapitre III, nous disons ce qu'est actuellement le traitement de la constipation et nous parlons des différents agents thérapeutiques purgatifs, de leurs avantages et de leurs inconvénients.

Nous abordons alors l'étude des propriétés physico-chimiques de l'isacène (Chapitre IV), de son dosage et de son mode d'administration (Chapitre V), de son mode d'action (Chapitre VI), de sa toxicité et de son mode d'élimination (Chapitre VII).

Le Chapitre VIII contient les considérations cliniques que nous avons pu faire à propos de l'isacène et le Chapitre IX, les résultats thérapeutiques obtenus.

L'isacène étant un purgatif, il nous a semblé indiqué de conclure notre étude en exposant les idées de M. le Professeur PIC, sur la médication purgative (Chapitre X).

CHAPITRE PREMIER

Introduction

Les agents purgatifs sont connus et utilisés depuis la plus haute antiquité. Les médecins de toutes les époques les ont successivement critiqués ou vantés. Aussi, ces corps ont-ils été tour à tour la panacée universelle sans laquelle on ne peut rien, ou la bête noire que l'on charge de tous les méfaits. Mais, malgré ces fluctuations dans leur vogue, on peut dire que leur emploi a été ininterrompu. Ils formaient une des principales bases de la médecine égyptienne et de la médecine grecque. On voit HIPPOCRATE s'élever déjà contre l'abus que ses contemporains en faisaient; son autorité les fit même délaissier un moment. Mais bientôt GALIEN les remit en honneur et leur vogue, d'autant plus grande, d'après les vieux ouvrages, qu'ils étaient administrés d'une façon plus empirique, ne s'est pas démentie depuis cette époque reculée. On connaît le rôle important qu'ils jouèrent au xvii^e siècle et les sarcasmes qu'ils inspirèrent à Molière,

Il faut arriver à BROUSSAIS et à ses élèves pour les voir proscrire de la thérapeutique; ils ne les considéraient que comme des agents irritants. Mais TROUSSEAU et PIDOUX remirent vite les choses en place.

De nos jours même, les théories contemporaines, par l'importance qu'elles confèrent à l'antisepsie du tube intestinal, ont montré encore mieux, — et peut-être exagère-t-on dans cette voie, — l'utilité de la médication purgative. La plus saine et la meilleure thérapeutique, consiste dans un juste milieu. Il faudrait presque, de nos jours, sans la suivre lorsqu'elle va jusqu'à conclure à leur complète élimination de l'arsenal thérapeutique, reprendre la protestation d'HIPPOCRATE et exprimer le regret de voir une grosse part du public employer les purgatifs à tout propos, purgatifs dont il ignore le plus souvent la composition, et le faire, cela va de soi, sans prendre la peine de demander l'avis du médecin. Certains médecins, semblent y avoir recours trop fréquemment et font fi des dangers de la médication purgative: dangers réels, mais qu'on a trop l'habitude de dédaigner. Ces notions nous ont paru d'une importance telle, qu'il nous a semblé ne pas faire un travail inutile et déplacé en rapportant, dans un chapitre de cette étude, les idées de M. le Professeur PIC sur ce point.

Ces considérations n'enlèvent cependant rien à l'importance de la médication purgative et l'évacuation intestinale provoquée, constitue dans de très nombreux cas, un précieux moyen hygiénique ou thérapeutique.

A l'heure actuelle, d'ailleurs, la grande question du mode d'action des purgatifs est à peu près mise au point, ce qui rend chaque jour davantage leur emploi plus rationnel et plus scientifique. Nous possédons des hypothèses fort précises et des données inattaquables qui se confirment suffisamment pour que le médecin puisse employer, quand il le faut, et même très souvent, ces précieux médicaments et en régler l'action suivant les nécessités du cas pathologique qu'il veut traiter. Tout le monde — ou à peu près — est d'accord pour penser que le mode d'action des purgatifs ne saurait être ramené à un mécanisme physiologique unique, mécanisme qui serait caractérisé par des modifications portant exclusivement sur tel ou tel élément du tube digestif, de l'intestin en particulier. Autrement dit, la purgation est la résultante des effets combinés de l'osmose, de l'hypersécrétion des glandes propres et des glandes annexes du tube digestif, de la congestion catarrhale de la muqueuse et de l'exagération du péristaltisme intestinal; ce que nous résumerons en disant qu'une grande triade régit l'action purgative: l'osmose, la sécrétion glandulaire, le péristaltisme intestinal.

D'ailleurs, tel ou tel de ces trois effets peut prédominer suivant les caractères physiques ou chimiques du corps employé; c'est ainsi que les purgatifs salins (sulfate de soude, de magnésie, etc.) agissent surtout par osmose; au contraire, les purgatifs anthracéniques, et parmi eux l'isacène, exercent une action presque exclusivement péristaltique.

Il faut noter aussi qu'il existe en thérapeutique tou-

te une série de substances amenant l'exonération intestinale, et le faisant sans pour cela être à proprement parler des purgatifs; nous avons en vue ici les substances huileuses ou mucilagineuses. Elles ne traversent pas la paroi intestinale, n'amènent ni fluxion catarrhale, ni hypersécrétion et ne modifient, en aucune façon, le péristaltisme intestinal; elles facilitent simplement le glissement des matières.

Toutes les classes de purgatifs seraient intéressantes à étudier; mais, parmi eux, il en est une catégorie, celle des purgatifs cathartiques, communément appelés laxatifs, qui, dans la science thérapeutique et dans la pratique, occupent une place tout particulièrement remarquable. Et cela non seulement du fait qu'il y a parmi eux un grand nombre de médicaments excellents et d'un emploi journalier, mais encore et surtout à cause des spéculations théoriques qu'ils provoquent et de l'incursion qu'ils nous permettent de faire dans la chimie pure ou, ce qui est plus important pour le médecin, dans la chimie théorique et pratique, appliquée à des effets physiologiques spécifiques.

La thérapeutique, en effet, devient et deviendra de plus en plus une dépendance de la chimie; les deux grands courants actuels de la thérapeutique sont dirigés franchement vers les sciences chimiques et vers l'opothérapie, l'opothérapie elle-même devant fatalement, d'ailleurs, nous livrer un jour ses secrets et être remplacée par la chimie. Les végétaux, si longtemps employés empiriquement, perdent de plus en plus de leurs secrets. Les produits actifs contenus

dans les plantes non seulement en sont extraits, mais encore sont remplacés par des produits synthétiques à formules identiques, souvent plus commodes à administrer, toujours dosés plus exactement, et ayant une action mieux contrôlable.

Il y a là un progrès scientifique indéniable. Mais il ne doit pas nous faire perdre de vue que le travail mystérieux de la nature a réuni dans les simples un nombre complexe de corps et qu'on a, de ce fait, avec les plantes, non seulement de la polypharmacie, mais aussi, et c'est là le point le plus intéressant, de véritables et précieuses synergies thérapeutiques. Nous ne citerons dans cet ordre d'idées qu'un exemple, mais qui est capital par son importance pratique : c'est le fait que trop souvent le clinicien donne la préférence à la digitaline alors que la macération de plante entière de digitale est infiniment plus active.

Mais l'aide que la chimie apporte à la thérapeutique ne vient pas seulement de ce qu'elle isole, étudie chimiquement et reproduit synthétiquement certains principes médicamenteux actifs de la nature ; des travaux de chimie pure conduisent à rattacher l'action physiologique de ces principes à leur constitution moléculaire. On y est arrivé pour toute une série de corps, les antipyrétiques, les analgésiques, les hypnotiques, etc. ; de même on connaît actuellement des radicaux « eccoprotiques », groupements qui ont été isolés aussi bien dans les purgatifs drastiques que dans les purgatifs cathartiques.

Les études chimiques faites sur les purgatifs cathartiques sont un modèle du genre et méritent de pren-

dre une place des plus importantes dans l'histoire de la médecine. Non seulement on a trouvé les principes qui agissaient dans chacun des purgatifs de ce groupe, non seulement on a vu les parentés chimiques qui existaient entre ces principes, mais encore, partant de ces études, on a trouvé des corps synthétiques de construction moléculaire voisine et qui se sont montrés comme possédant une action physiologique identique. Les deux meilleurs exemples en sont la phénolphthaléine et l'isacène, produit encore peu connu à cause de sa trop récente introduction en thérapeutique, mais produit qui mérite d'y prendre une place égale si non supérieure à la phénolphthaléine.

La question des purgatifs synthétiques posée depuis plus d'un siècle par l'extraction de l'acide chrysophanique de la rhubarbe, en 1814, n'est réellement entrée dans la pratique qu'en 1903 par l'introduction en clinique de la phénolphthaléine comme laxatif et comme purgatif usuels. Elle a été le point de départ d'un grand nombre de dérivés substitués; c'est là une loi inévitable de la pharmacodynamie.

Parmi ces dérivés substitués, quelques-uns, halogénés en particulier, sont probablement susceptibles d'applications intéressantes. Pourtant, jusqu'à maintenant, la phénolphthaléine est seule utilisée. Il y a là quelque chose d'étonnant, d'anormal, vu le nombre et la précision des recherches chimiques faites sur la question; d'autant plus que cette phénolphthaléine, quoi que puisse faire penser son emploi courant en médecine, est quelquefois toxique pour l'épithélium

rénal. Cette anomalie devait fatalement disparaître; l'isacène est un essai fait dans ce sens.

L'histoire des purgatifs, d'après le Professeur MARTINET, est destinée à être complétée par la découverte du purgatif anodin idéal, administrable en injections; il croit cette découverte imminente et l'entrevoit comme possible dans un dérivé de la phénolphtaléine. Nous n'avons pu, malheureusement, dans cet ordre d'idées, faire, avec l'isacène, corps très voisin chimiquement du précédent, toutes les expériences que nous aurions voulu entreprendre. Nous n'avons jamais osé, dans les divers services où nous avons fait administrer le médicament, malgré toute la bienveillance avec laquelle nous avons été partout accueilli, demander les autorisations nécessaires. Nous avons pensé que, si elles avaient été accordées, elles auraient pu créer des ennuis et provoquer des réclamations de la part des malades. Or, il nous était impossible d'expérimenter ce mode d'administration sur des animaux, puisqu'une des caractéristiques des purgatifs du groupe phénolphtaléine et aussi de l'isacène, est justement de n'agir que chez l'homme. Quoiqu'il en soit, nous sommes convaincus que l'isacène devrait être essayé en injections. Peut-être répond-elle aux desiderata du Professeur MARTINET; en tout cas, sa toxicité nulle, la recommande particulièrement pour des expériences futures.

L'isacène, purgatif certain, aboutissant de spéculations théoriques, résultats de plus de cent ans de travaux chimiques expérimentaux et cliniques entrepris sur les purgatifs cathartiques, méritait une étude spé-

ciale. L'isacène montre à quel point certains chapitres de la thérapeutique se sont déjà dégagés de l'empirisme des siècles passés et donne un exemple, flatteur pour la médecine, des progrès qu'a fait la thérapeutique moderne.

CHAPITRE II

Historique

Ce sont des travaux de chimie pure qui ont conduit au merveilleux résultat de pouvoir rattacher l'action physiologique d'un grand nombre de médicaments à certains groupements de leur structure moléculaire. Les plus importants de ces travaux furent ceux de WILSTAETER pour le groupe du tropane; ils ont, non seulement permis de trouver les curieuses relations précédentes, mais, en outre, c'est grâce à eux qu'on peut, en partant des éléments, préparer de toutes pièces un grand nombre d'alcaloïdes qui furent longtemps considérés comme ne pouvant être engendrés que par le travail mystérieux des forces de la nature, végétale ou animale. Exemples: psicaïne, adrénaline, éphédrine, etc.

Actuellement, on peut dire que non seulement le chimiste possède des méthodes analytiques lui permettant de scinder les molécules organiques, mais encore il peut reproduire parfois ces mêmes molécules

par voie synthétique. Bien plus, ayant ainsi la structure des molécules et les relations que possède cette structure avec un effet physiologique déterminé, il peut et sait faire encore mieux, ne conserver des molécules actives que les rouages principaux pour supprimer les parties qui rendent ces molécules dangereuses et fixer sur un noyau inoffensif les groupements moléculaires qui engendrent l'action physiologique.

Le plus bel exemple de ces faits nous est fourni par tout le groupe des anesthésiques locaux : « La cocaïne naturelle ou synthétique, dit M. le Professeur Albert LEULIER, dans sa *Leçon inaugurale*, constitue, à n'en pas douter, un merveilleux anesthésique local qui trouve toujours son utilisation dans la thérapeutique chirurgicale. Mais son maniement offre certains inconvénients dus à sa grande toxicité. Or, les chimistes, et en particulier M. FOURNEAU, ont pu, sur un support moins nocif que celui de la pipéridine, fixer les fonctions créatrices d'anesthésie, et créer des corps comme la stovaïne, la novocaïne, dont un avantage précieux est, non seulement de ne pas provoquer la toxicomanie, mais encore d'être infiniment plus maniables, parce que moins toxiques ». On sait que cette différence de toxicité est dans le rapport de 1 à 10.

Pour comprendre comment GUGGENHEIM fut conduit, en partant d'un point de vue purement chimique, à introduire l'isacène dans la thérapeutique, il nous faut relater les travaux dont elle est l'aboutissant, c'est-à-dire exposer l'histoire chimique des purgatifs du groupe de l'anthracène. Ce chapitre nous

montrera comment des études chimiques, commencées sur des substances d'origine végétale, ont abouti à des corps d'origine purement synthétique qui, — et c'est déjà fait pour la phénolphtaléine —, sont sans doute destinés à prendre une place privilégiée dans cette classe de purgatifs.

L'uniformité de composition chimique des drogues du groupe cathartique est quelque chose de remarquable. Toutes ces drogues (rhubarbe, écorce de bourdaine, écorce de cascara, baies de nerprun, feuilles et follicules de séné, etc., et même aloès) possèdent des principes analogues qu'on peut rattacher au groupe de l'anthracène.

Nous allons essayer de donner une idée d'ensemble des travaux qu'elles ont suscités; nous verrons ainsi comment on a pu en faire un groupe isolé aussi bien chimiquement que physiologiquement. Nous aurons là un exemple typique de spécificité pharmacodynamique découlant d'une structure chimique voisine.

La découverte, en 1814, de l'acide chrysophanique de la rhubarbe, fut le point de départ de tous ces travaux; de nos jours, on n'en est plus à compter les études chimiques faites sur cette plante. Ses principes actifs furent reconnus dans la première moitié du *xix*^e siècle. En 1854, SCHLOSSBERGER et DOEPPING virent que, dans tous les principes décrits jusqu'alors, existait un même corps bien défini, corps qui formait en grande partie le contenu des rayons médullaires de la rhubarbe. Ce sont eux qui le dénommèrent chrysophane ou acide chrysophanique. Cet acide chrysophanique est un diphénol à fonction mixte ;

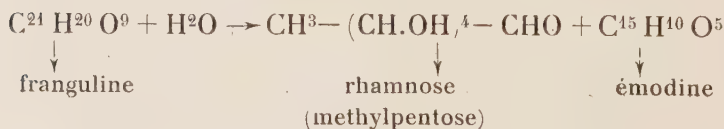
outre ses fonctions phénoliques, il renferme, en effet, une fonction cétone quinonique; il dérive de l'anthracène, ou plus exactement du méthyl-anthracène. C'est une dioxyméthylanthraquinone; nous en reparlerons plus loin.

C'est en 1857, c'est-à-dire trois ans seulement après les travaux de SCHOLSSBERGER et de DOEPPING que de LA RUE et MULLER, étudiant eux aussi la rhubarbe en retirent l'émodyne, substance différente de l'acide chrysophanique:

Depuis, dans tous les purgatifs cathartiques végétaux, on a retrouvé cette émodine, d'où le nom de purgatifs à émodine, sous lequel on les désigne quelque fois. Dans ces plantes, l'émodyne existe soit sous forme d'émodyne libre, soit sous forme de glucosides divers, plus ou moins complexes, mais qui tous, se dédoublent en donnant :

1° Un sucre ;

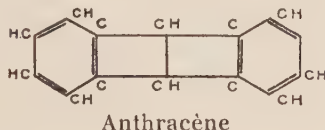
2° Divers produits, parmi lesquels on retrouve constamment l'émodyne ou un corps similaire, en un mot une méthyloxyanthraquinone. Citons un exemple: la franguline ($C^{21} H^{20} O^9$) par hydrolyse, c'est-à-dire par ébullition en présence d'alcalis étendus, donne comme l'a montré SCHWABE, en 1888, du rhamnose et de l'émodyne, suivant la réaction :



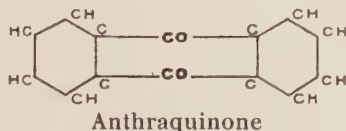
En réalité, il existe des composés multiples du type émodine; mais tous sont des dérivés de l'anthracène. On désigne sous le nom générique d'anthraglucosides, les glucosides qui, en se dédoublant, donnent de l'émodine. Les plus connus de ces glucosides sont : la franguline de la bourdaine (1), dont nous venons de parler, la purshianine du cascara sagrada, la glucosennine des séné et les aloïnes des aloès.

Nous abordons, maintenant, la partie purement chimique de ce chapitre; elle aura trait aux relations chimiques qui existent, d'une part, entre l'anthracène, véritable tête de file de tous ce groupe de purgatifs, et l'émodine ou des corps analogues (phénolphthaléine, isacène), d'autre part.

L'anthracène est un carbure cyclique; il est formé par deux noyaux benzéniques réunis par deux atomes de carbone en position ortho.



Les deux CH placés dans le plan de symétrie de cette figure représentent des carbures gras. Ces deux carbures gras peuvent être oxydés; ils suivent alors une loi générale et sont remplacés par des groupements cétoniques CO. On obtient ainsi un corps nouveau, l'anthraquinone.

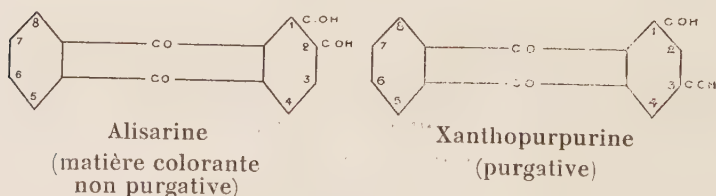


(1) Etudes récentes de M. Marc Bridel.

Si on substitue dans la formule précédente des radicaux oxhydriles OH aux atomes H des noyaux benzéniques, on obtient des dérivés phénoliques; on les appelle des oxyanthraquinones. Suivant qu'on substitue un ou plusieurs OH, on aura des monoxyanthraquinones, des-dioxyanthraquinones, des trioxyanthraquinones, etc.

Les formes isomériques qui proviennent, on le sait, des positions sur les noyaux benzéniques des groupes oxhydriles phénoliques, sont évidemment nombreuses, mais c'est là question de chimie pure. Seulement pour fixer les idées, disons qu'il peut exister dix formes diphénoliques. Tout l'intérêt de l'isomérisie provient, pour la médecine, de ce que certains isomères sont purgatifs, alors que d'autres ne le sont pas.

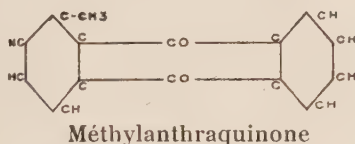
Nous n'en donnerons que deux exemples: l'alizarine et la xanthopurpurine. La première (dérivé 1-2) n'est pas purgative; la deuxième (dérivé 1-3) s'est montrée douée de propriétés purgatives.



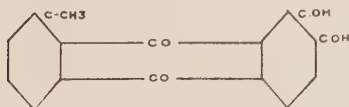
D'ailleurs, aucune de ces oxyanthraquinones n'a été, jusqu'ici du moins, utilisée comme purgatif, et les oxyanthraquinones ne nous offriraient aucun intérêt, abstraction faite cependant des considérations précédentes sur le lien qui existe entre leurs proprié-

tés médicamenteuses et la position de leurs radicaux phénoliques, si ces substances ne servaient de classe intermédiaire entre l'anthracène, l'anthraquinone et la classe si importante des méthoxyanthraquinones. En effet, avec les méthylantraquinones nous arrivons à des substances purgatives au premier chef.

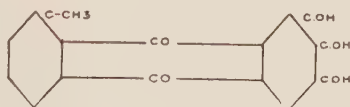
Les méthoxyanthraquinones, au point de vue chimique, correspondent non plus à l'anthraquinone, mais à un de ses homologues supérieurs, la méthylantraquinone.



L'acide chrysophanique, les émodynes, ne sont autre chose que des oxyméthylantraquinones. L'acide chrysophanique est une dioxyméthylantraquinone et l'émodyne ordinaire, une trioxyméthylantraquinone, ce dont on peut se rendre compte par les formules suivantes :



Acide chrysophanique
(Dioxyméthylantraquinone)



Emodine ordinaire
(Trioxyméthylantraquinone)

Dans cette classe des oxyméthylantraquinones, et par le même mécanisme que celui décrit précédemment, il existe de nombreuses variétés d'isomères ; ici aussi les uns sont purgatifs, les autres non.

Il résulte des travaux de nombreux auteurs, TSCHIRCH entre autres, que c'est à ces corps, et notamment à l'émodine ou à des composés du même genre, que les produits végétaux cathartiques doivent leurs propriétés purgatives. Aussi, désigne-t-on sous le nom générique d'émodines les différentes sortes d'oxyméthylanthraquinones purgatives que l'on trouve dans ces produits naturels.

Elles se distinguent les unes des autres par le nombre et la position des groupes phénoliques qu'elles contiennent, mais toutes donnent une même réaction chimique, la réaction de BORNTRAGER (coloration rouge avec la benzine et une solution aqueuse d'ammoniaque); c'est même cette réaction qui a été utilisée pour leur dosage. De plus, elles possèdent toutes une propriété physiologique remarquable qui est une action élective sur le péristaltisme intestinal.

Aussi l'anthraquinone, corps à fonction cétone quinonique, apparaît-il comme le grand dispensateur des principes purgatifs de toute une série de drogues végétales, drogues que, bien avant la découverte des faits que nous venons de développer, les pharmacologistes avaient groupées dans une même classe, et cela, en se basant uniquement sur le caractère bien particulier de leur action purgative.

C'est pourquoi les auteurs accordent une grande importance à la teneur de ces plantes en divers dérivés anthracéniques et l'on comprend que Tschirch ait pu classer les purgatifs cathartiques d'après la proportion d'oxyméthylanthraquinones qu'ils renferment.

Il arrive ainsi à ranger les purgatifs cathartiques dans l'ordre croissant ci-après : Cascara Sagrada; Séné divers (Alep, Tripoli, etc.); Aloès; follicules de Séné; Rhubarbe; Bourdaine. Nous ne donnerons pas les chiffres publiés par TSCHIRCH, qui, de l'avis de presque tous les auteurs actuels, et de M. le Professeur LEULIER en particulier, doivent être complètement révisés. Citons, dans cet ordre d'idées, les beaux travaux de M. le Professeur MAURIN, de Toulouse.

Mais, même avec les chiffres donnés par M. le Professeur MAURIN, la place respective des différentes plantes dans le tableau de TSCHIRCH est à peu près respectée et la bourdaine nous apparaît ainsi comme la plus active des drogues précédentes. En réalité, tout ceci n'est que relatif, et il faut toujours en thérapeutique se rappeler que l'action physiologique d'un médicament est la résultante de l'action physiologique de ses différents éléments. Par exemple, d'après le tableau de TSCHIRCH, la rhubarbe devrait être très active, tout au moins davantage que le séné et l'aloès; or, il n'en est rien, car elle renferme des tannoïdes qui, par leur action tonique, entravent justement l'action de son émodine.

M. le Professeur LEULIER nous citait un exemple encore plus frappant; c'est le fait que 0 gr. 10 d'aloïne ont une action purgative infiniment plus faible que 0 gr. 10 d'aloès.

Il ne faut donc pas prendre le tableau de TSCHIRCH à la lettre, et attribuer ainsi une valeur rigoureuse à une quelconque des drogues précédentes, parce que sa teneur en émodine est plus ou moins élevée. Il n'en

reste pas moins vrai qu'on ne peut nier la valeur hautement thérapeutique de ces corps et que cette valeur ne soit en relation avec la quantité de principes chimiques bien déterminés qu'ils renferment.

Mais la découverte des relations qui existent entre ces principes chimiques anthraquinoniques et l'action purgative, n'a pas clos l'ère des discussions, des recherches, et, partant, des découvertes.

Quand furent connus les faits que nous venons de mentionner, on se demanda si l'action purgative était due à la spécificité du noyau anthracénique lui-même, ou si au contraire, elle dépendait de la fonction cétone quinonique CO greffée sur ce noyau.

Or, si c'était le porte-greffe qui était en jeu, on ne devait pas retrouver la propriété purgative dans les cétones quinoniques dérivées de noyaux autres que le noyau benzénique ou le noyau naphthalénique. Au contraire, si c'était à la greffe elle-même, c'est-à-dire à la fonction chimique, qu'était due la propriété étudiée, des corps tels que la benzoquinone ou la naphthoquinone devaient forcément posséder, eux aussi, ces mêmes propriétés purgatives.

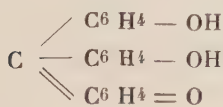
L'expérience a montré que c'est bien la greffe qui joue le rôle principal; non seulement la benzoquinone et la naphthoquinone se sont montrées purgatives, mais encore on a pu rattacher à l'un et à l'autre de ces corps des principes naturels purgatifs dont on connaissait empiriquement l'action depuis longtemps. Par exemple, le Perezon du *Perezia Oxylepis*, de l'*Acourtia rigida*, de l'*Acourtia formosa*, toutes plantes de la famille des Composées, peut être actuellement rattaché au groupe des quinones benzéniques;

il en est de même pour l'acide embélianique, extrait des fruits purgatifs de l'*Embelia ribes* (Myrsinacées); d'une façon identique, à l'oxynaphtoquinone est lié le Juglandin, résine purgative (à la dose de 0 gr. 10 à 0 gr. 30) de l'écorce du *Juglans regia*, c'est-à-dire du noyer commun (Juglandées).

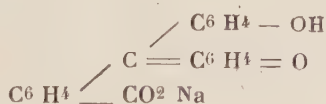
La propriété purgative semble d'ailleurs si étroitement en rapport avec la fonction quinonique dans les noyaux que nous venons d'envisager, qu'on a depuis longtemps cherché et trouvé des corps purgatifs synthétiques, susceptibles d'entrer dans la thérapeutique. C'est là une loi générale de la pharmacodynamie moderne.

Dans cet ordre d'idées, on avait surtout expérimenté les aurines et les phtaléines; nous verrons comment ces travaux devaient amener GUGGENHEIM à donner la préférence à un corps très voisin chimiquement : la dioxyphénylisatine, ou plutôt à son dérivé diacétylé, l'isacène.

Les aurines et les phtaléines ne sont pas des composés quinoniques absolument comparables à ceux que nous venons d'étudier. Ils présentent cependant certaines propriétés qui ont permis de les envisager comme des composés quinoniques. On a, en effet, admis l'hypothèse que les aurines et les phtaléines possèdent deux formes tautomériques et qu'elles ne seraient des matières colorantes qu'autant qu'elles renfermeraient une fonction quinone.



Aurine
(Forme quinonique)



Formule quinonique tautomère
(Phtaléine à l'état de sel, colorée)

Jusqu'ici toutefois, parmi ces composés chimiques artificiels capables de manifester des propriétés purgatives, la pratique n'a retenu que la phtaléine du phénol. Nous en donnerons la formule développée afin de montrer son étroite parentée avec celle de la dioxyphénylisatine et son dérivé immédiat, l'isacène.

Les travaux de GUGGENHEIM sur l'isacène ne sont qu'un des aboutissants de toutes les données exposées dans ce chapitre; nous avons vu comment, partant de l'anthracène, on avait établi un lien entre la présence de cétones quinoniques dans ces corps et leurs propriétés purgatives; nous avons montré comment, suivant une loi bien générale de la pharmacologie actuelle, ces études chimiques de principes contenus dans les plantes devaient fatalement amener la science moderne à remplacer ces principes naturels par des principes synthétiques. Ceci nous avait conduit à parler de la phtaléine du phénol, seul corps synthétique utilisé actuellement en thérapeutique.

Or, la phénolphtaléine, malgré son usage courant en médecine, n'est pas le purgatif idéal auquel pourrait faire songer la logique chimique et l'expérimentation très précise qui ont déterminé son emploi.

Son premier inconvénient provient de l'activité bien différente, les uns des autres, des divers échantillons commerciaux de phénolphtaléine, variabilité d'action qui tiendrait, d'après certains auteurs, au fait que l'action purgative n'appartient pas en propre à cette phénolphtaléine, mais est plutôt due à la présence d'une impureté, d'un isomère, pensent quel-

ques-uns, dont la quantité serait variable avec chaque préparation.

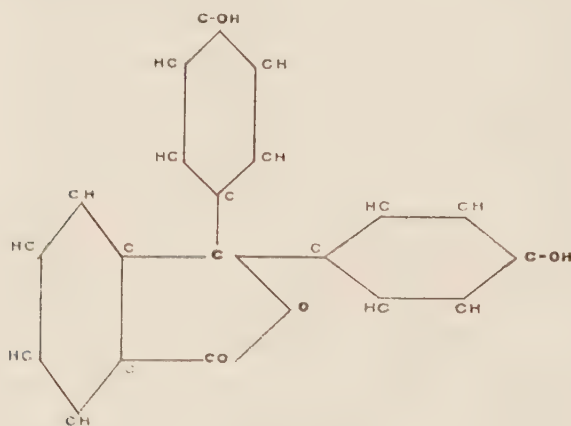
Le deuxième inconvénient de la phénolphtaléine est qu'elle n'est pas le purgatif anodin que l'on croyait en 1902, date à laquelle on l'introduisit en thérapeutique ; la phénolphtaléine, en effet, irrite le rein, et on a publié de nombreux cas où elle avait provoqué des lésions rénales.

C'est pour ces deux raisons que la phénolphtaléine n'est pas le purgatif idéal que l'on était en droit d'espérer à la suite des travaux précédents. Aussi GUGGENHEIM, ces toutes dernières années, reprenant tout ce qui avait été fait sur la question, a-t-il expérimenté de nombreux corps synthétiques que la logique de la chimie disait devoir être des purgatifs cathartiques. Il a vu que le corps qui exerçait l'action la plus considérable sur le péristaltisme intestinal, tout en restant par ailleurs nullement toxique pour l'organisme, était la dioxyphénylisatine. Mais, cette substance étant légèrement soluble dans l'eau et les acides dilués, possédait une action malencontreuse d'irritation de la muqueuse gastrique avec sa conséquence la plus habituelle, le vomissement.

L'auteur a tourné la difficulté en employant l'isacène, dérivé diacétylé de la dioxyphénylisatine et qui est parfaitement insoluble dans l'estomac. D'ailleurs l'isacène, se décomposant en milieu alcalin, ce sera en dernière analyse la dioxyphénylisatine qui exercera son action sur le péristaltisme intestinal.

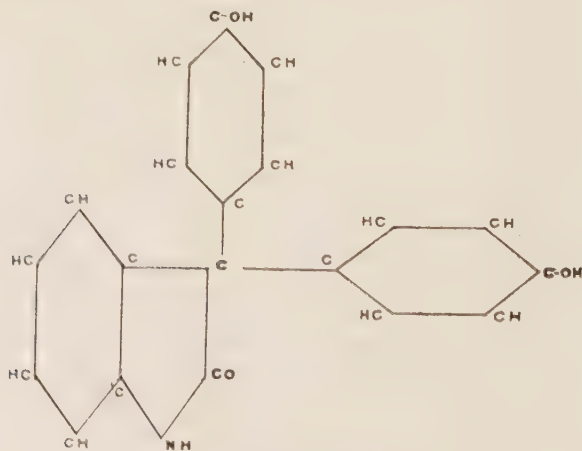
Nous placerons ici la formule développée de la phé-

nolphtaléine, afin de mieux permettre de la comparer avec celle de l'isacène :



Phénolphtaléine

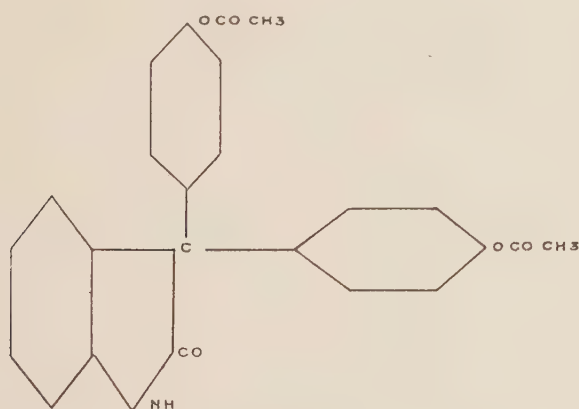
Or, l'isacène possède une structure chimique qui l'apparente étroitement non seulement aux dérivés de l'anthraquinone, mais encore et surtout, aux dérivés de la phthalophénone. Avant la formule de l'isacène, donnons celle du corps dont elle dérive directement, la dioxyphénylisatine :



Dioxyphénylisatine

On voit clairement sur cette formule que la dioxyphénylisatine, tout comme la phénolphtaléine, possède la fonction cétone quinonique qui, nous venons de le montrer, est caractéristique des purgatifs cathartiques.

On déduit facilement de la formule précédente celle de son dérivé diacétylé ou isacène :



Isacène

(Diacetyldioxyphénylisatine)

La plupart des données précédentes sont dues à TSCHIRCH. Elles établissent que, de même qu'il existe des groupements chimiques antipyrétiques, hypnotiques, analgésiques, etc., il existe de véritables groupements « eccoproptiques ». D'ailleurs, il ne faudrait pas croire que ces groupements eccoproptiques n'aient été isolés que dans les purgatifs cathartiques.

Dans la classe des purgatifs drastiques, en effet, beaucoup de drogues doivent leur activité à des matières résinoïdes de nature glucosidique. Or, ces glu-

cosides, sous diverses influences, peuvent se dédoubler et donner :

1° Un sucre ;

2° Des produits divers parmi lesquels on rencontre le plus souvent des acides-alcools. C'est le cas, par exemple, de la jalapine du jalap et de la convolvuline de la scammonée.

La fonction chimique acide-alcool pourrait donc, dans une certaine mesure, être considérée comme représentant un nouveau groupement eccoprolique.

La notion de ces groupements eccoproliques, outre son importance théorique considérable, possède une importance pratique encore plus grande et c'est d'elle que dérive l'expérimentation de l'isacène.

Le laxatif que nous étudions pourrait ne pas répondre aux espoirs cliniques que certains auteurs fondent sur lui, il n'en demeurerait pas moins un essai intéressant de thérapeutique rationnelle.

CHAPITRE III

Traitement actuel de la constipation

On a étudié l'action de l'isacène dans des cas extrêmement nombreux et variés (GUGGENHEIM, KATZENELBOGEN et GÜDER, NOUS-MÊME). En dernière analyse, tous ces cas se ramènent plus ou moins à la constipation. Il nous paraît donc naturel, pour permettre de comparer l'action de l'isacène et des autres agents thérapeutiques usités en pareils cas, de rappeler sommairement le traitement habituel de la constipation.

Le traitement de la constipation est très riche de moyens et de substances pharmaceutiques; mais leur application exige beaucoup de discernement.

Nous devons citer, comme premier moyen, les sages conseils que donnait TROUSSEAU: « La volonté, disait-il, et une volonté patiente et régulièrement appliquée, triomphe le plus souvent de cette infirmité, surtout lorsqu'elle est la conséquence de l'habitude qu'ont certains individus de retenir leurs matières fécales. » « Il faut que chaque malade, ajoute cet au-

teur, exactement à la même heure, se présente à la garde-robe. Il faut, pendant un temps assez long, faire des efforts puissants et si ces efforts ont été infructueux, il faut attendre le lendemain; il faut attendre quand bien même le besoin se ferait sentir auparavant.

« Si le deuxième jour, après de nouvelles tentatives, il n'y a pas eu d'évacuation, on prendra immédiatement un lavement, non pas avec de l'eau froide, mais avec de l'eau dégloutie. Le jour qui suivra, les mêmes tentatives seront renouvelées et remises au lendemain si elles ont été infructueuses et cette seconde fois, un lavement frais sera pris si l'on n'a pas eu d'évacuation. La répétition de l'acte invariablement à la même heure, finit par amener le sentiment du besoin, au moment où l'on veut aller à la selle et il est rare, qu'après huit à dix jours de ces patientes et méthodiques manœuvres, on n'obtienne pas une exonération quotidienne. »

Le régime joue également un rôle important : « Il faut, continue TROUSSEAU, faire prédominer dans les limites des aptitudes de l'estomac, les substances végétales sur celles qui sont empruntées au règne animal. Et parmi les premières, les végétaux herbacés et les fruits crus doivent occuper le premier rang. »

Mais il arrive parfois que, malgré la volonté opiniâtre du malade, malgré le régime, il y ait une constipation rebelle; dans ce cas, on doit se servir de moyens locaux qui agissent directement sur l'intestin.

Nous citerons d'abord les lavements, soit avec de l'eau simple, soit avec des substances fortement mu-

cilagineuses, telles que: eau de graine de lin, décoction de guimauve, huiles, etc.

A côté des lavements, on peut également citer la gymnastique suédoise, qui fortifie les muscles de la paroi abdominale, le massage, qui agit sur les muscles de la paroi intestinale, l'hydrothérapie sous toutes ses formes et l'électricité.

Mais, outre que ces différents modes de traitement demandent un certain temps, que quelques-uns, comme le massage, ne conviennent pas à tous les cas de constipation, beaucoup de malades ne veulent pas ou ne peuvent pas se soumettre à la cure de la constipation par ces différents moyens difficiles et parfois dispendieux. Il est donc très souvent utile et nécessaire d'avoir des moyens plus faciles et plus pratiques. C'est alors qu'on a recours à l'ingestion d'une ou de plusieurs substances purgatives. Nous allons voir quels sont les différents médicaments qu'on peut employer; nous étudierons brièvement leurs effets, leurs avantages et leurs inconvénients.

On peut diviser en plusieurs groupes les différents purgatifs ou laxatifs employés dans la constipation :

1° PURGATIFS SALINS. — Les sels de soude, de potasse et de magnésie peuvent quelquefois, et dans certains cas seulement (constipation passagère, par exemple), donner de bons résultats. Mais ils ne peuvent être administrés pendant longtemps. Il faut d'abord tenir compte de leur difficulté d'ingestion. De plus, le sulfate de soude a une action dépressive manifeste sur l'estomac. HAYEM, en effet, a vu presque toujours di-

minuer l'acidité totale du suc gastrique, diminution qui marche parallèlement avec celle de la quantité de ce même suc gastrique, chez les malades qui prenaient pendant quelque temps de ce sel. Il n'est pas recommandable par conséquent chez les hypopeptiques. Les sels de magnésie ont également une action défavorable sur les estomacs qui secrètent peu d'acide chlorhydrique. Un inconvénient commun à ces trois catégories de sels, c'est qu'ils donnent des coliques et que souvent une constipation opiniâtre succède à leur action purgative, lorsqu'on cesse leur administration.

2° PURGATIFS CATHARTIQUES. — Ces purgatifs, parmi lesquels nous devons citer le séné et la rhubarbe, ont une action plus favorable, mais qui ne va pas également sans quelques inconvénients.

Le séné, par exemple, a de nombreuses contre-indications. En effet, il exerce une action assez marquée sur les fibres musculaires de l'utérus et de la vessie; aussi peut-on voir, à la suite de son ingestion chez les femmes enceintes, des décollements placentaires, des hémorragies utérines et même l'avortement. Il est d'ailleurs considéré comme emménagogue, et on l'a incriminé d'avoir une action dépressive sur la circulation.

On ne doit pas l'ordonner dans les cas d'entérite, chez les femmes grosses, chez les personnes qui sont atteintes d'hémorroïdes, chez les femmes sujettes à des ménorrhagies ou qui ont un prolapsus rectal ou utérin.

La rhubarbe ne doit jamais être prescrite aux per-

sonnes habituellement constipées, parce que la constipation redouble le plus souvent après son usage. En effet, la rhubarbe contient, outre son principe purgatif, un acide, l'acide rhéotannique, analogue au tanin et qui en a les propriétés astringentes. De plus, son ingestion s'accompagne assez souvent de nausées, de vomissements, de coliques, de céphalalgie, de vertiges, et même d'éruptions purpuriques et pemphigoides suivant LITTEN et GOLDBERGER. Ces éruptions seraient dues, pour les uns, à l'élimination par la peau des principes colorants de la rhubarbe, et principalement de l'acide chrysophanique, principe colorant qui donne aux sécrétions, lait, urine, sueur, une coloration jaune ou rouge-jaune et qui tache le linge.

L'huile de ricin est un des meilleurs laxatifs, mais elle a contre elle sa difficulté d'ingestion et l'horreur qu'elle inspire à presque tous les malades.

Le cascara sagrada, qui, tout en ayant la qualité de l'huile de ricin, n'en a pas les inconvénients et se prend facilement, donnerait à la longue, suivant Hayem, de l'hyperpepsie; son action ne serait par conséquent pas sans inconvénient chez les hyperchlorhydriques.

3° PURGATIFS SUCRÉS. — Ces purgatifs, comme la manne, le tamarin, le miel, les pruneaux, ont une action très faible et doivent être pris à doses considérables, surtout chez les personnes habituellement constipées. On ne peut les donner que chez celles qui n'ont qu'une constipation passagère et accidentelle, ou comme complément pour aider à l'effet produit par un autre médicament plus puissant.

1^o PURGATIFS CHOLAGOGUES. — Parmi les purgatifs cholagogues les plus employés, nous citerons l'aloès.

Mais l'aloès ne peut être prescrit longtemps; il présente de très nombreux dangers. Il congestionne fortement le rectum et les organes abdominaux, surtout ceux du petit bassin et, en particulier, les reins et les organes génito-urinaires. Il peut en résulter une sensation de pesanteur dans les reins et dans le siège, la production d'hémorroïdes chez les sujets prédisposés, des envies plus fréquentes d'uriner, l'exagération du flux menstruel et même l'avortement.

Ses principales contre-indications sont les suivantes :

- 1) les menstruations abondantes et les périodes menstruelles;
- 2) la grossesse ;
- 3) l'existence d'hémorroïdes fluentes et quand on craint de provoquer l'apparition d'hémorroïdes ;
- 4) les affections utérines chroniques ;
- 5) les inflammations de la vessie et de la prostate.

Le podophyllin est un des meilleurs médicaments que l'on ait pour la constipation opiniâtre; cependant, il contient une substance, la podophyllotoxine, qui est très irritante et très toxique. La podophyllotoxine, en effet, tue les chats à la dose de 1 mgr. à 5 mgrs. La mort, qui arrive lentement, est précédée de vomissements, d'évacuation alvines fréquentes et de selles sanglantes. On trouve à l'autopsie la vésicule biliaire distendue par la bile ; la muqueuse intestinale est tuméfiée et desquamée.

5° PURGATIFS DRASTIQUES. — Nous ne ferons que citer la coloquinte, la scammonée, la gomme-gutte, etc., que leurs propriétés très irritantes rendent dangereuses, surtout lorsque leur administration doit être répétée.

Comme on le voit, les principales substances employées dans le traitement de la constipation ne sont pas sans présenter d'inconvénients. La phénolphthaléine elle-même, purgatif qui se rapproche le plus de l'isacène, a une action inconstante et peut irriter le rein. Tout cela revient à faire comprendre, combien en réalité on est insuffisamment armé contre les différentes sortes de constipation et les dangers qu'elles font courir à l'organisme.

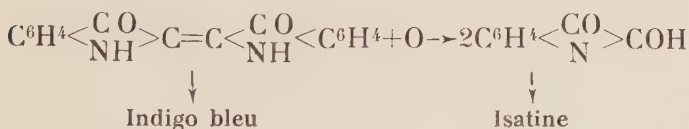
CHAPITRE IV

Propriétés physico-chimiques de l'isacène

Nous avons vu que l'isacène est un dérivé diacétylé de la dioxyphénylisatine. Qu'est-ce que l'isatine, dont ces deux corps ne sont que des sels ?

L'isatine, corps peu connu, touche à des problèmes très importants de chimie industrielle et de chimie biologique.

Comme les aurines, comme les phtaléines, c'est une matière colorante. Elle fait partie des substances du vaste groupe de l'indigo; elle provient de l'indigo par oxydation.



On peut donc retirer l'isatine des mêmes sources que l'indigo, c'est-à-dire soit des sous-produits des industries de la houille, soit des plantes (un indigotier

indigène, le pastel, s'appelle *Isatis tinctoria*), soit de l'organisme. L'indican (des plantes ou de l'organisme), substance colorante du groupe de l'indigo, peut fournir de l'isatine et HASSAL, avec de l'indican extrait de l'urine, a pu obtenir de l'isatine et de l'aniline comme avec l'indigo végétal. Dans l'urine, l'isatine existe normalement; Robert NIGGELER pense qu'elle y est à l'état de combinaison avec l'acide kynurique.

Par réduction, l'isatine donne du dioxindol et de l'oxindol. La formule de l'isatine est la suivante :

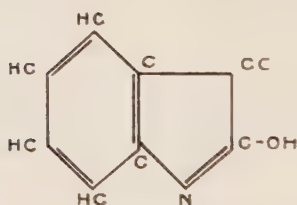


Mais ce que nous avons vu pour les autres substances colorantes purgatives (aurines et phthaléines) et de leurs formes tautomères, peut s'appliquer à l'isatine ; l'isatine peut ainsi se formuler également :

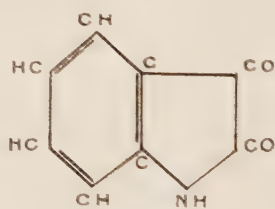


c'est de cette formule que provient l'isacène.

Voici deux formules tautomères :



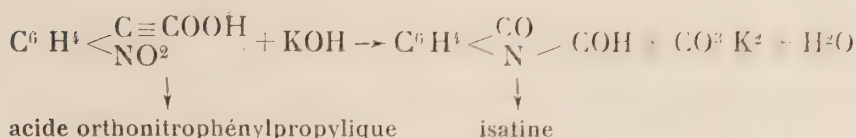
Isatine



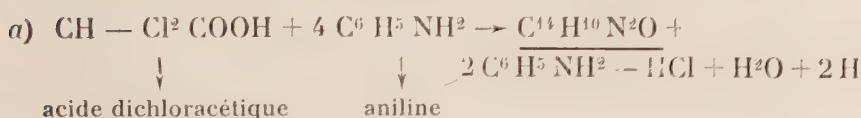
Isatine
(Forme quinonique)

On peut préparer synthétiquement l'isatine; il existe deux procédés :

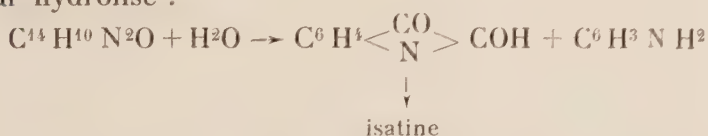
1° On chauffe l'acide orthonitrophénylpropylique avec les alcalis :



2° La deuxième méthode consiste à chauffer dans un premier temps l'acide dichloracétique avec de l'aniline, puis dans un deuxième temps à hydrolyser le produit formé. On a les réactions



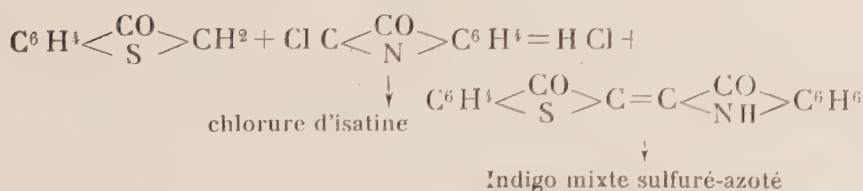
b) par hydrolyse :



Dans l'industrie l'isatine sert surtout à fabriquer le chlorure d'isatine qui est le point de départ du violet liban, lequel est un dérivé bromé de l'indigo mixte sulfuré-azoté.



Or, ces indigos mixtes se forment avec le chlorure d'isatine ou ses dérivés bromés.



Pour rechercher la présence de l'isatine, on se sert de la réaction suivante : 2 cc. de solution sulfurique d'isatine donnent, avec 10 cc. de benzine, une coloration bleue lorsque la benzine contient du thiophène.

Les problèmes de chimie biologique auxquels se rapporte l'isatine sont ceux qui ont trait à la présence dans l'organisme de substances colorantes du groupe de l'indigo, corps à formules chimiques étroitement voisines les unes des autres : indol, oxyindol, dioxyindol, indican, hématosine, indigo rouge, isatine, etc... Ces substances colorantes existent dans toute l'économie : fécès, urines, sang, sueur, pus, etc. Elles proviennent de la désintégration des matières albuminoïdes dans l'intestin par les ferments glandulaires et surtout par les putréfactions dues aux microbes, hôtes normaux de ce canal. Cette décomposition donne évidemment surtout de l'indol, du phénol, de l'hydrogène sulfuré et de l'ammoniaque. Mais à côté de l'indol, elle produit, en quantité normalement infime il est vrai, les autres corps colorants du groupe de l'indigo, de l'isatine en particulier. Or, ces substances sont légèrement irritantes pour la muqueuse intestinale.

On peut donc leur attribuer un certain rôle dans la défécation normale; et de fait, dans la constipation opiniâtre (JAFFÉ), on voit leur teneur augmenter considérablement dans l'organisme, comme si la nature, ce grand médecin, cherchait à produire grâce à eux l'évacuation intestinale. Ces considérations montrent combien il est rationnel de donner comme purgatif un sel d'isatine, et tout au moins sont un exem-

ple curieux de rencontre de la thérapeutique et de la biologie.

Nous ne parlerons pas de l'isatine urinaire; c'est pourtant là que ce corps a suscité le plus grand nombre de travaux (HASSAL, NIGGELER, SCHERER, SCHUNK, HELLER, M. F. MASSON, etc.); cette question sortirait de notre sujet. Il en va de même pour l'isatine du sang.

Nous avons vu que dans l'industrie, on employait le chlorure d'isatine. C'est le seul sel que l'on utilise actuellement. GUGGENHEIM a essayé d'en introduire un dans la thérapeutique: l'isacène.

Nous avons déjà établi sa formule et sa place dans la chimie.

L'isacène est une poudre blanche, cristalline, sans saveur, ni odeur. Son point de fusion est 242° . Elle est insoluble dans l'eau et dans les acides dilués (sels légèrement acides, acide chlorhydrique dilué). Cette propriété, dont nous verrons l'importance tout à l'heure, lui permet de traverser l'estomac sans y subir de modification. L'isacène se dissout un peu dans l'alcool et très peu dans l'éther. Les alcalis le saponifient en enlevant les groupes acétyls et en régénérant la dioxyphénylisatine, réaction qui se produit dans le milieu intestinal lorsqu'on administre ce purgatif.

Cette décomposition en milieu alcalin, fait que lorsqu'on veut rechercher la présence de l'isacène dans l'organisme (féces, urines, bile, sang etc...) c'est aux réactions, d'ailleurs plus commodes, de la dioxyphénylisatine qu'il faut avoir recours. Ce corps est le véritable purgatif de l'isacène, les radicaux acétyls

caractérisant ce dernier, n'ayant été ajoutés à la dioxyphénylisatine que parce que ses propriétés physiques le rendaient inutilisable par voie buccale.

La dioxyphénylisatine, d'après GUGGENHEIM, est une poudre blanche; son point de fusion est 240°. Elle est presque insoluble dans l'eau, mais pas complètement. Elle est peu soluble dans l'éther et légèrement soluble dans l'alcool.

La solution alcaline de cette substance a une réaction acide sur le rouge de méthyle, mais n'en possède aucune sur le méthylorange. Avec les alcalis (soude et ammoniacque), la substance donne des sels légèrement solubles dans l'eau; elle ne donne pas de sels avec le bicarbonate.

Son action élective sur l'épithélium du côlon, action déduite de ses propriétés physico-chimiques par GUGGENHEIM et vérifiée cliniquement par ce même auteur, la désignait tout particulièrement comme le modèle des purgatifs synthétiques rationnels. Malheureusement, sa légère solubilité dans l'eau la rend inutilisable; elle est, en effet, assimilée dans l'estomac, ce qui entraîne une irritation du péristaltisme gastrique et le déclenchement de vomissements.

C'est pour cette seule raison qu'on a employé son dérivé diacétylé: l'isacène. L'isacène, en effet, est totalement insoluble dans l'eau et dans les acides dilués; aussi, n'est-ce que dans l'intestin que se produit l'action du médicament. On assiste alors à la séparation du groupe acétyl, et, en dernière analyse, c'est la dioxyphénylisatine qui exerce l'action purgative.

Pour rechercher l'existence de l'isacène ou de la

dioxyphénylisatine dans l'organisme, GUGGENHEIM recommande tout particulièrement, la réaction suivante : la coloration rouge vif qui se produit lorsqu'on met en présence d'une solution alcaline de bioxyphénylisatine, quelques gouttes d'une solution à 2—5% de ferricyanure de potasse. Cette coloration est encore parfaitement visible à la dilution de 1 : 1.000.000, ce qui prouve l'extrême sensibilité de la méthode.

L'isacène lui-même donne cette réaction, mais seulement après chauffage préalable en présence d'un alcali.

En résumé, l'insolubilité complète de l'isacène dans l'eau et les acides dilués lui permet d'arriver sans modification jusqu'au milieu intestinal ; ce milieu étant alcalin, l'isacène y sera saponifié et la dioxyphénylisatine régénérée. C'est cette dernière qui agira et c'est elle qu'il faudra rechercher pour révéler la présence du médicament dans l'organisme.

On voit par là l'importance des propriétés physico-chimiques de l'isacène et de la dioxyphénylisatine ; nous montrerons ultérieurement que ce sont des études sur ces propriétés, (sur les différences dans le degré de solubilité et d'acidité de toute une série de corps chimiquement très voisins) qui ont amené l'utilisation du purgatif en question.

CHAPITRE V

Dosage ; mode d'administration

Un des grands avantages de l'isacène sur beaucoup d'autres purgatifs, réside dans la simplicité de son mode d'administration; il est très facilement avalé, puisqu'il se donne en milligrammes, c'est-à-dire sous un volume minuscule et qu'il n'a ni odeur, ni saveur.

Bien plus, si on emploie la forme granule, forme à notre avis la plus commode, le médicament a une saveur douceâtre nullement désagréable et les malades en prennent volontiers.

Nous avons, pour notre expérimentation clinique de l'isacène, employé des granules dosés à 5 milligrammes de substance active; de même, S. KATZENELBOGEN et R. GÜDER qui, eux aussi, ont fait une étude semblable et donnent une statistique des effets obtenus dans plus de 300 cas, se sont servis de granules à 5 milligrammes.

Les variations individuelles très marquées qu'offrent les individus à l'action de l'isacène rendent très

difficile la fixation d'une dose moyenne active de ce purgatif. KATZENELBOGEN et GÜDER l'estiment à 15 milligrammes.

Ce chiffre mérite d'être discuté ; voici d'ailleurs les résultats auxquels nous sommes arrivés dans cet ordre d'idées. Nous devons considérer dans l'administration de l'isacène 2 cas principaux :

1° Le malade est couché : c'est alors 30 à 40 milligrammes (6 à 8 granules) d'isacène qui est la dose moyenne à employer.

2° Le malade est debout et vaque à ses occupations : 10 à 20 milligrammes (2 à 4 granules) agissent amplement et produisent généralement l'action attendue.

L'isacène nous offrant l'avantage de ne pas être toxique à quelque degré que ce soit, on peut augmenter sans nulle crainte la dose jusqu'à production de l'action purgative. Katzenelbogen et Güder, dans les cas de constipation très opiniâtres, administrent 7 à 8 granules (soit 35 à 40 mgrs), dans les 24 heures, et les malades ne leur ont pas paru présenter de troubles quelconques.

Dans le service de M. le Professeur ROQUE, où nous avons essayé l'isacène dans des cas de constipation très prononcée, on est arrivé à établir que l'isacène était un commode et bon purgatif même dans ces cas, mais qu'il fallait l'employer à la dose de 50 à 60 mgrs. Jamais nous n'avons obtenu le moindre incident, et pourtant ce sont là des doses plus fortes que celles employées par les auteurs ci-dessus.

La plupart du temps, nous avons donné les granules tels quels aux malades ; cependant, dans le service

de M. le Professeur ROQUE on les administrait dans une cuillerée de potage. A noter que ces granules sont insolubles dans l'eau.

Nous avons fait prendre autant que possible le purgatif le soir ; l'effet se produisait alors le lendemain dans la matinée, au lever, ou quelques heures après. Cette méthode nous semble particulièrement indiquée pour les gens que leur maladie ne force pas à rester couché. KATZENELBOGEN et GÜDER donnaient l'isacène soit le soir comme nous, soit le matin de bonne heure ; ils obtenaient une action généralement 10 à 12 heures après.

Mais à cet égard, de même que pour la posologie, il existe des variations individuelles très marquées. Ces auteurs l'ont bien noté : « Chez les uns, disent-ils, l'effet ne se produisait que 24 heures après l'administration du médicament, tandis que chez les autres au bout de 3 à 4 heures. »¹

L'observation XXIII que nous publions est un bel exemple de cette rapidité d'action chez certains individus. On y remarque que le patient était debout et avait continué ses occupations très actives ; cette cause évidemment est applicable à tous les purgatifs ; mais elle semble particulièrement importante à considérer lorsqu'on veut obtenir une utilisation pratique de l'isacène.

Nous estimons d'ailleurs que, généralement, on n'a pas à tenir compte de ces cas de grande promptitude d'action, surtout si on administre le médicament le soir, le repos au lit empêchant l'effet purgatif de se faire sentir avant le lendemain ; il n'en est plus de

même si on fait prendre le purgatif le matin ou dans la journée. Disons que cette rapidité d'action n'est nullement en rapport avec l'élévation des doses d'isacène, mais tient à des susceptibilités individuelles.

Il se dégage de ce chapitre que la forme granule est la plus commode et qu'il est préférable de faire varier non seulement les doses (30 à 40 mgrs si le malade est couché, 10 à 20 mgrs s'il est debout) mais encore l'heure de l'administration (le soir ou le matin de bonne heure), suivant les cas cliniques devant lesquels on se trouve. Nous y voyons aussi, que dans les constipations très opiniâtres, il ne faut pas craindre d'administrer des doses plus élevées (50 à 60 mgrs).

CHAPITRE VI

Mode d'action

L'isacène fait partie du groupe des purgatifs cathartiques, purgatifs dont l'action porte d'une façon élective sur le côlon. Or cet effet spécifique sur le côlon, apanage de toute cette classe de substances, effet qui, nous l'avons vu, est étroitement lié à leur configuration moléculaire, n'est pas rigoureusement le même avec ces différentes substances. Autrement dit, leurs actions, pour aussi analogues qu'elles soient entre elles, ne sont toutefois point identiques ; nous allons voir dans ce chapitre que c'est en partant de l'idée que cette inégalité d'action des divers dérivés de l'anthraquinone et de la phtalophénone, est en rapport avec leur solubilité et leur degré d'acidité. Les recherches de laboratoires exposées par GUGGENHEIM ont abouti à la production d'une série de purgatifs actifs, entre autres le médicament qui nous intéresse.

L'effet purgatif des substances cathartiques, végétales ou synthétiques, est dû à une excitation de la muqueuse intestinale ; cette excitation porte presque exclusivement sur l'extrémité proximale du côlon ; elle engendre un réflexe qui déclenche une augmentation du nombre des ondes péristaltiques côliques, mais surtout les renforce, provoquant ainsi une évacuation intestinale plus rapide.

Cette action peut être démontrée soit par la radiographie, soit par l'expérimentation, en particulier par l'expérimentation sur les anses intestinales isolées. (Expériences de CARNOT avec le séné.)

On s'est aperçu ainsi, et la pratique journalière vient confirmer cette façon de voir, que malgré leurs propriétés communes, propriétés que LENZ a spécialement étudiées pour l'anthraquinone, les corps du groupe purgatif que nous étudions, présentent plusieurs différences notables, aussi bien d'ailleurs en ce qui concerne la qualité que l'intensité de leur action.

Avant d'exposer comment GUGGENHEIM explique ces différences d'effets, l'hypothèse qu'il a vérifiée et comment cette hypothèse le conduisit à admettre que la dioxyphénylisatine devait être théoriquement le meilleur purgatif synthétique du groupe cathartique, nous donnerons une idée succincte de ces différences d'action. Ces notions nous permettront d'ailleurs d'avoir un aperçu plus précis et plus détaillé de l'action exercée par l'isacène dans l'intestin.

Nous emprunterons à LENZ le passage qui va suivre ; il traite des différences caractéristique des effets de l'émodyne et de l'anthrapurpurine :

« L'émodyne de la bourdaine, glucone naturel, possède une faible action purgative. Ingérée à la dose de 0 gr. 50, elle modifie lentement la motricité colique normale. Dans l'espace de deux jours, elle transforme graduellement la motricité de rétention en une motricité propulsive. Mais alors, même pendant l'acmé de son action, les mouvements de rétention ne sont pas inhibés; l'antipéristaltisme est même plus prononcé que normalement. Ce qui détermine l'effet purgatif (accélération du transit colique) ce n'est pas la disparition de l'antipéristaltisme, mais bien le fait que la force des mouvements propulseurs l'emporte sur les facteurs de rétention.

L'antrapurpurine augmente l'antipéristaltisme colique, même durant l'acmé de son action purgative, la sennatine, au contraire, le supprime.

L'antrapurpurine ne déclanche jamais un si beau et si grand péristaltisme propulseur tubulaire que la sennatine. L'action péristaltogène de l'antrapurpurine, semble relativement faible comparée à son effet purgatif. Il y a par conséquent lieu de supposer l'intervention d'un autre facteur purgatif (facteur excito-sécréteur). »

Donc, quoique l'effet des cathartiques et en particulier de l'isacène porte principalement sur le côlon, il existe des différences sensibles dans cet effet et le mélange contenu dans l'extrait de feuilles de séné (glucosides anthraquinoniques : émodine) n'a pas exactement une action identique à celle de l'émodyne seule ou de l'antrapurpurine synthétique.

Ces actions particulières n'ont malheureusement

pas encore été bien étudiées pour la phénolphtaléine et ses dérivés. Mais on connaît une de ses caractéristiques fondamentales, caractéristique d'ailleurs bien singulière, qui est de n'exercer son pouvoir péristaltogène côlique que chez l'homme, à l'exclusion de tout animal d'épreuve.

L'action purgative, en effet, manque presque totalement avec les différents animaux de laboratoire, à l'exception cependant de ceux sur lesquels on agit avec des doses par trop fortes.

Or, cette caractéristique de la phénolphtaléine se retrouve, poussée même à un degré de plus, avec l'isacène, et GUGGENHEIM a pu faire absorber la dose considérable de 5 grs. d'isacène à un chien, sans obtenir le moindre effet purgatif. Ceci explique l'impossibilité à laquelle se heurte l'expérimentation lorsqu'elle veut vérifier ou étudier sur les animaux d'épreuve l'action purgative de l'isacène; il y a là, dans l'histoire de son mode d'action, un point mystérieux, point qui d'ailleurs lui est commun, comme nous l'avons dit précédemment, avec la phénolphtaléine et ses dérivés. Malgré nos recherches sur ce sujet dans différents auteurs, nous n'avons pu arriver à l'éluider. Donc, pour l'isacène comme pour la phtaléine du phénol, on en est réduit, ou presque, aux seuls résultats que nous fournissent ces corps lorsqu'on les administre à l'organisme humain.

GUGGENHEIM admet que l'action de l'isacène s'explique uniquement par une augmentation du péristaltisme côlique. Mais l'expérience que nous avons acquise de cette question au cours de notre expérimentation

clinique du médicament, nous a amené à penser, — et c'est d'ailleurs l'opinion de S. KATZENELBOGEN et R. GÜDER —, que le mécanisme d'action de ce médicament ne saurait être envisagé d'une façon aussi simpliste, aussi schématique.

En effet, outre qu'une loi générale, applicable à tous les purgatifs, nous enseigne que leur mode d'action est toujours complexe, l'observation XXIII, caractéristique de selles abondantes et profuses après administration d'isacène, nous montre qu'à côté de l'action sur le péristaltisme, action caractéristique et qui l'emporte évidemment sur toutes les autres, il doit y avoir avec l'isacène, comme d'ailleurs avec tous les autres purgatifs laxatifs, une hypersécrétion intestinale. Cette hypersécrétion normalement est presque insignifiante et partant négligeable, mais, dans certains cas, peut prendre le pas sur tous les autres modes d'action.

Pourtant, ces considérations ne doivent pas nous faire oublier que l'action de l'isacène et de tous les purgatifs cathartiques est essentiellement péristaltogène.

GUGGENHEIM a émis l'hypothèse que si l'action spécifique de ces corps sur le côlon tenait à la similitude de leur configuration moléculaire, les différences qui existent dans cette action sur le péristaltisme et que montre bien le passage de LENZ que nous citons plus haut, étaient dues, elles, AUX DEGRÉS DIVERS DE SOLUBILITÉ ET D'ACIDITÉ de ces purgatifs. Par des recherches expérimentales et cliniques, il a essayé de vérifier cette hypothèse et a trouvé ainsi un certain nombre

de corps purgatifs actifs et parmi eux le médicament qui fait l'objet de notre travail.

GUGGENHEIM part du principe que toutes les substances tirées soit des purgatifs végétaux cathartiques, soit de la chimie synthétique moderne, sont totalement ou très difficilement solubles dans l'eau, et que de plus, du fait de la présence dans leur formule moléculaire de deux ou plusieurs radicaux phénol-hydroxyles, elles possèdent une acidité légère, mais réelle.

C'est à ce caractère d'acidité légère que serait due leur plus ou moins grande affinité d'action sur la muqueuse du côlon ; elles seraient assimilées par cette muqueuse à l'état de sels dérivés se dédoublant ensuite en combinaisons insolubles ; ce sont ces combinaisons insolubles qui déchaineraient l'excitation péristaltique.

Si cette conception était vraie, ce serait dans de petites différences de solubilité et d'acidité qu'il faudrait rechercher l'explication de leur différence « d'effet cœlique ». On peut, de plus, s'attendre, théoriquement du moins, à ce qu'il soit possible, par des variations de ces deux propriétés de régler le tonus cœlique et de créer ainsi un optimum d'action. N'est-ce pas là de la belle thérapeutique ?

C'est à la suite de ces hypothèses qu'on a essayé, prenant le phénolphtaléine pour étalon d'acidité, de lancer toute une série de substances difficilement solubles dans l'eau et dont l'acidité variable est, tantôt plus forte tantôt plus faible que celle de la phénolphtaléine,

Les épreuves faites avec ces substances, épreuves qui sont personnelles à GUGGENHEIM pour la majeure partie, donnent une confirmation éclatante, absolue, des idées qui avaient présidé aux travaux entrepris. Elles ont montré que toutes les combinaisons étudiées et dont l'acidité était plus faible que celle de la phénolphtaléine avaient un pouvoir purgatif nul ou tout au moins pratiquement inexistant. Lorsque l'acidité des combinaisons augmentait, parallèlement croissait l'effet d'excitation du péristaltisme còlique. Mais cette augmentation n'avait lieu que jusqu'à un certain taux; si l'acidité dépassait cet optimum, immédiatement les substances devenaient beaucoup moins actives.

Parmi les substances expérimentées par GUGGENHEIM, celle dont l'action s'est montrée la plus puissante est la bioxyphénylisatine. Aussi sa forte action élective sur l'épithélium còlique devait fatalement en faire le type du purgatif synthétique rationnel. Mais nous avons vu dans le chapitre précédent que sa légère solubilité dans l'eau et dans les acides mêmes dilués la rendait inutilisable telle quelle, car elle serait assimilée par la muqueuse gastrique, ce qui provoquerait une irritation de cet organe et des vomissements consécutifs.

Nous avons montré dans le même chapitre que cet inconvénient était facile à éviter et qu'il suffisait pour cela d'employer son dérivé diacétyl ou dioxyphénylisatine, c'est-à-dire l'isacène, car par suite de son insolubilité complète dans l'eau et les acides faibles, ce corps traverse l'estomac sans y subir aucune

modification et ce n'est que dans l'intestin qu'il exerce son action; il est saponifié par le milieu intestinal alcalin, saponification qui enlève à l'isacène les deux groupements acétyle et régénère la dioxyphénylisatine qui peut alors exercer son pouvoir purgatif spécifique sur le côlon, ce qui revient à dire que l'action d'excitation péristaltique est en fin de compte la même avec l'isacène qu'avec la dioxyphénylisatine.

Il faut ajouter que l'absence d'irritation gastrique ne semble pas le seul avantage de l'isacène sur la dioxyphénylisatine. GUGGENHEIM déclare en effet qu'avec l'isacène les inconvénients secondaires défavorables à la dioxyphénylisatine sont anihilés par le blocage du groupe phénol libéré. Mais malheureusement, il ne nous dit pas quels sont ces inconvénients secondaires. Mais puisqu'ils sont évités par le blocage du groupe phénol libéré, on peut supposer que ce sont des symptômes de nature phéniquée.

En résumé, l'isacène fait partie d'un groupe purgatif ayant surtout une « action spécifique côlique » ; mais à côté de cette action princeps, ce médicament provoque toujours une légère hypersécrétion de liquides intestinaux. L'étude de l'action des purgatifs cathartiques sur le péristaltisme du côlon conduit à la notion qu'il existe des différences dans l'action côlique, différences en rapport avec la solubilité et l'acidité de ces substances. L'isacène a permis à GUGGENHEIM de vérifier que le mode d'action de ces substances comme de ce corps lui-même, tenait à deux causes différentes :

1° à leur formule chimique qui détermine leur action spécifique ;

2° à deux de leurs propriétés physiques (solubilité et acidité) qui occasionnent des différences dans cette même action spécifique.

CHAPITRE VII

Toxicité et mode d'élimination

D'après GUGGENHEIM, les animaux d'épreuve (chiens, chats, lapins, cobayes) supportent de fortes doses d'isacène sans que ce médicament produise le moindre phénomène inquiétant ; c'est ainsi qu'il a pu faire prendre 5 grammes d'isacène à un chien sans observer d'effet apparent, pas même une action purgative.

D'autres expériences faites avec l'isacène montrent que 3 grammes de ce corps donnés par voie buccale à un chien et 1 gramme, administré par la même voie à un lapin, n'ont eu aucun effet, laxatif ou autre, sur ces animaux. De plus, dans des cas de constipation opiniâtre, S. KATZENELBOGEN et R. GÜDER ont employé des doses de 0 gr. 04 sans observer sur leurs malades des troubles quelconques. Sans revenir sur ce qu'il fallait penser de ce manque étonnant d'action chez les animaux, manque d'action qui, nous l'avons vu, est un phénomène caractéristique des purgatifs syn-

thétiques des groupes phénolphtaléine et dioxyphénylisatine, nous ne retiendrons seulement le fait que les expériences précédentes prouvent le manque de toxicité du médicament que nous étudions, tout au moins pris par voie buccale. Or, c'est là ce qui importe le plus pour un purgatif destiné à être administré par la bouche.

D'ailleurs, l'expérimentation de la toxicité de l'isacène a été poussée bien plus loin en se servant, comme on le fait en général pour l'étude de l'action physiologique des médicaments et des poisons, des voies hypodermiques et intraveineuses.

Par voie sous-cutanée ou intraveineuse, les souris supportent 0 gr. 25 d'isacène par kilogramme, tandis que 0 gr. 50 sont mortels. Ce sont là des doses énormes et cependant les symptômes d'empoisonnement semblent montrer que cette toxicité provient, non pas du médicament, lui-même, mais bien de l'alcali que l'on est forcé d'employer pour le dissoudre et le rendre injectable.

Par les mêmes voies intraveineuses et sous-cutanées les chiens, les chats et les lapins supportent (et cela sans que l'on puisse constater un effet appréciable quelconque), les doses très élevées de 0 gr. 05 par kilogramme.

Donc on peut dire avec certitude que l'isacène n'est pas toxique. Mais le fait que la phénolphtaléine s'élimine par le rein en irritant quelquefois cet organe, devait naturellement conduire à se demander si l'isacène, corps chimiquement très voisin et thérapeutiquement presque semblable, n'exerçait pas une action néfaste similaire, ce qui, sans le faire prohiber com-

plètement de la thérapeutique puisque la phénol-phtaléine est usitée journellement en médecine et y rend quand même les plus grands services, aurait singulièrement diminué l'intérêt pratique de ce nouveau médicament.

Or, même dans l'expérience où il fit absorber 5 grammes d'isacène à un chien, GUGGENHEIM, par la méthode très sensible qu'il recommande et que nous avons exposée au Chapitre IV, ne retrouva dans les urines aucune trace, même infinitésimale, de bioxyphénylisatine soit libre, soit combinée ; GUGGENHEIM a obtenu ce résultat négatif dans toutes ses expériences sur les animaux avec le médicament administré par voie buccale. Bien plus, il a analysé l'urine des malades qui avaient pris de l'isacène, et même avec des doses relativement hautes, et à plus forte raison aux doses thérapeutiques, la réaction de la dioxyphénylisatine n'a jamais été positive soit directement, soit même après chauffage avec les alcalis.

Cette absence constante de dioxyphénylisatine dans l'urine montre que l'isacène n'est pas éliminé par le rein et que par conséquent, il ne peut le léser en aucune façon.

Elle prouve aussi, fait d'une importance non moins grande, que l'isacène n'est pas absorbé par la muqueuse intestinale, puisqu'il ne passe pas dans la circulation générale ; c'est pour cette raison que, de même que le rein, le foie, organe par excellence de lutte contre les poisons, ne saurait être touché par le purgatif en question. Et de fait, des examens systématiques des urines, pratiqués par KATZENELBOGEN et

GÜDER n'ont jamais révélé d'irritation hépatique ou rénale.

Mais, si, comme nous venons de le dire, on ne peut déceler la présence de la dioxyphénylisatine dans l'urine après absorption par voie buccale de n'importe quelle quantité d'isacène, il n'en est plus de même si le médicament a été injecté. En effet, on le retrouve alors dans les urines, et même dans les fèces où il parvient sans doute par la bile.

Nous avons déjà exposé, au Chapitre I, ce que nous pensions de l'intérêt qu'il y aurait pour la thérapeutique à essayer l'administration de l'isacène par injection. Le seul inconvénient est qu'il s'éliminerait alors par le rein et qu'il passerait par le foie ; mais les chiffres que nous avons cités comme coefficients de toxicité chez la souris, le chien, le chat et le lapin, nous montrent son peu de toxicité même à des doses dépassant de beaucoup les doses thérapeutiques les plus fortes, ce qui nous permet de conserver intacts tous les espoirs que l'on peut fonder sur l'avenir de ce corps synthétique comme purgatif injectable.

Bien plus, le fait qu'il retournerait alors à l'intestin en empruntant la voie hépatique, nous autorise à penser que peut-être, par ce mode d'administration, l'isacène exercerait une action sur la sécrétion de la bile, tout comme les purgatifs cholagogues dont le calomel est le type et que, par conséquent, il serait indiqué comme eux dans de nombreux états hépatiques s'accompagnant plus ou moins de constipation. Cela élargirait singulièrement le cadre de ses

indications et lui ferait déborder largement le champ d'action de tous les autres purgatifs cathartiques.

Nous avons vu que par voie buccale l'isacène ne passait pas dans la circulation générale. GUGGENHEIM dit qu'il ne se retrouve alors que dans les fèces, mais que là il y est d'une façon constante.

En résumé, l'isacène administré par la bouche ne s'élimine que par les fèces; il n'est pas absorbé, même à des doses très élevées, par la paroi intestinale, et ne peut par conséquent irriter ni le rein, ni le foie: « C'est là, dit GUGGENHEIM, outre sa grande puissance d'action, le gros avantage que l'isacène présente sur tous les autres purgatifs. »

CHAPITRE VIII

Considérations cliniques

Nous avons vu qu'administré le soir ou le matin de bonne heure, le médicament agit généralement au bout de 10 à 12 heures ; nous avons fait remarquer les variations individuelles considérables qui existent à ce sujet.

La plupart du temps, l'isacène donne des selles de consistance normale ou pâteuse. Nous avons observé rarement des selles liquides. Ces selles liquides semblaient provenir des variations individuelles signalées plus haut, et n'être nullement en rapport avec des doses élevées. Nous avons un cas typique de ce genre dans l'observation XXIII, où le patient n'avait pris que quatre granules de 0 gr. 005.

Le fait que l'administration du médicament donne le plus souvent des selles de consistance normale, ou

un peu molle, confirme les idées de GUGGENHEIM sur l'action péristaltogène de l'isacène ; mais le cas de diarrhée profuse que nous citons et ceux signalés par KATZENELBOGEN et GÜDER montrent que cette action n'est pas unique et qu'il faut faire une place à la production de liquides par la muqueuse intestinale (exsudats inflammatoires et activité glandulaire exagérée).

Les malades signalent rarement des douleurs abdominales. C'est même un des gros avantages de l'isacène. Dans les expériences de KATZENELBOGEN et GÜDER sur l'action comparée de ce purgatif et de l'aloès, les malades donnent toujours la préférence à l'isacène en signalant justement ce manque de douleur.

Pourtant, il y a des cas où nous avons vu le médicament s'accompagner de douleurs ; c'était dans le cas de diarrhée signalé plus haut. Même dans l'observation déjà citée, les douleurs furent d'une telle violence que le malade ne voulut jamais plus entendre parler de notre purgatif.

KATZENELBOGEN et GÜDER signalent aussi des cas exceptionnels de douleurs abdominales. Ces coliques intestinales n'apparaissaient d'habitude qu'au moment de la défécation et n'étaient jamais très violentes.

A ce sujet, il faut noter l'influence, peut-être plus considérable avec l'isacène qu'avec la plupart des autres purgatifs, de la station debout et du froid.

Mais en général, on peut dire que l'isacène est un purgatif très doux et il y a peu de discordance à ce propos dans les dires des malades. C'est un fait qui

nous avait frappé dès le début de notre expérimentation.

KATZENELBOGEN et GÜDER, même avec les doses les plus élevées, n'ont jamais enregistré une action secondaire quelconque si ce n'est, comme nous, quelques cas qui se sont accompagnés de douleurs abdominales. Ces auteurs, dans un très grand nombre de cas, ont pratiqué l'examen systématique des urines, et ces examens n'ont pas révélé d'irritation hépatique ou rénale. L'isacène n'exerce aucune action secondaire sur le foie ou le rein.

Nous n'avons pu étudier l'action des fortes doses sur les contractions utérines. Nous n'avons jamais rencontré la moindre action sur la vessie.

En outre, l'isacène ne donne pas de phénomènes gastriques ; KATZENELBOGEN et GÜDER, étudiant cette question avec des doses élevées, ont pu se rendre compte de la justesse de ce fait ; nous-mêmes nous ne sommes jamais arrivés à révéler d'action secondaire d'irritation gastrique.

Ceci vient non seulement confirmer les études expérimentales de GUGGENHEIM, mais encore vérifier son hypothèse sur l'absence de modification du médicament dans l'estomac et son action dans l'intestin seulement.

Nous avons vu qu'on n'a jamais pu déceler la présence dans les urines de l'isacène pris par voie buccale soit chez l'homme, soit chez les animaux. Nous savons quel avantage énorme cela lui donne sur la phénolphtaléine.

En résumé, nous croyons qu'en clinique l'isacène ne produit pas d'actions secondaires fâcheuses, car on ne peut considérer comme des inconvénients considérables les quelques cas de diarrhée profuse et de douleurs intestinales que nous signalons dans ce chapitre.

CHAPITRE IX

Résultats thérapeutiques

S. KATZENELBOGEN et GÜDER, ces toutes dernières années, ont observé pendant plus d'un an et demi l'action de l'isacène; ils l'ont fait sur un très grand nombre de patients et dans les cas les plus variés: malades atteints de constipation opiniâtre, malades constipés temporairement, malades alités, convalescents non alités, constipés habituels par ailleurs bien portants, etc., etc.

Nous-même, faute de temps, n'avons pu pousser aussi loin l'étude clinique de l'isacène; nous nous sommes simplement efforcés de voir la constance et la puissance purgative de ce médicament, les doses moyennes optima qu'il faut employer et les variations de ces doses avec les différentes catégories de malades.

Nous avons pu vérifier ainsi beaucoup de résultats fournis par les auteurs précités et préciser certains points que ces auteurs ne développent pas.

KATZENELBOGEN et GÜDER publient une statistique des résultats qu'ils ont obtenus dans 300 cas, chiffre d'ailleurs bien inférieur, disent-ils, au chiffre exact des cas où les malades reçurent l'isacène, car ce médicament, ayant rapidement acquis auprès du personnel infirmier la réputation d'un bon purgatif, a été employé dans leur service sans que les observations aient été notées toutes les fois d'une façon précise.

Leur statistique cherche à établir un rapport entre les doses d'isacène administrées et la constance de son effet purgatif; ils en déduisent ensuite une dose moyenne agissante. Voici cette statistique :

1° dose de 15 mgrs (3 granules) : dans 181 cas, dont 132 ont bien réagi et 49 ont résisté ; soit résultat positif dans 73 % des cas.

2° dose de 10 mgrs (2 granules) : dans 42 cas; l'effet désiré s'est produit dans 26 cas ; donc résultat positif dans 61 % des cas.

3° dans 69 cas de constipation plus accentuée, ils ont administré 20 à 25 mgrs (4 à 5 granules) ; dans 43 cas le résultat fut positif, ce qui représente un pourcentage de 62 %.

4° enfin dans 8 cas de constipation opiniâtre, la dose fut portée à 35 et 40 mgrs (7 à 8 granules) ; 5 cas ont réagi et dans 3 cas on ne put constater aucun effet.

D'après ces résultats, ces auteurs fixent la dose moyenne purgative à 10 et 15 mgrs. « Mais, disent-ils, dans ce domaine peut-être plus encore que dans tout autre domaine thérapeutique, la différence de réaction individuelle est excessivement marquée. »

Nous avons vu dans un chapitre précédent les doses moyennes auxquelles notre pratique nous permet d'arriver. Nous pensons que les personnes sédentaires ont besoin de doses plus fortes que les personnes qui se livrent à des exercices physiques, même modérés; aussi chez les malades d'hôpital ou simplement alités, les doses nécessaires sont-elles presque toujours plus fortes que chez les personnes qui travaillent.

L'isacène ne donne pas d'accoutumance, ou tout au moins l'accoutumance semble se faire bien moins vite qu'avec les autres purgatifs. Les observations prises à l'Asile Saint-Pierre sont probantes à ce sujet. KATZENELBOGEN et GÜDER étaient arrivés à la même conclusion que nous ; l'usage répété du médicament leur a paru, habituellement donner une action constante, mais pas toujours avec la même dose.

Le régime lacté nécessite de plus fortes doses que le régime normal. Le vin et l'alcool exercent une action favorisante; il faut peut-être chercher l'explication de ce fait dans la solubilité légère de l'isacène dans l'alcool.

En résumé, l'isacène a une action purgative certaine ; mais cette action se produit à des doses variant avec de nombreux facteurs, dont il faut tenir compte avant de nier les effets du médicament. Elle agit dans toutes les constipations et, à plus forte raison, chez les gens bien portants, qui ont besoin d'une purgation. De plus, le fait qu'elle ne produit pas d'accoutumance la recommande particulièrement lorsqu'on veut entreprendre un traitement de longue durée.

OBSERVATIONS

Nous n'avons pas cherché à réunir ici le plus grand nombre possible d'observations. Nous avons simplement essayé de prouver :

1° La réalité de l'action de l'isacène.

2° Les doses nécessaires dans des cas bien différents et les variations physiologiques qui existent dans la susceptibilité individuelle aux effets du médicament.

3° La douceur de l'action thérapeutique.

Aussi avons-nous laissé de côté toutes les observations que nous avons prises dans notre entourage et qui nous furent des plus précieuses pour cette étude. Elles nous permirent, en effet, non seulement de nous faire une idée de la fréquence de la constipation, mais encore de juger des bons effets que l'on pourrait attendre de l'isacène dans la pratique courante. Nous citerons pourtant une de ces observations car ses particularités lui donnent un gros intérêt.

Les sept premières observations proviennent du service de M. le Professeur ROQUE. Nous profitons de l'occasion qui se présente à nous pour lui exprimer toute la reconnaissance que nous lui gardons d'avoir

guidé nos premiers pas dans la pratique hospitalière. Nous remercions aussi le Docteur DECHAUME, chef de clinique du service, qui mit la salle des hommes à notre entière disposition.

La huitième observation fut prise à la consultation de M. le Docteur REBATTU, alors que nous remplissions les fonctions d'externe du service d'oto-rhino-laryngologie. Qu'il sache que nous n'oublierons pas son enseignement aimable et éclairé.

Nous n'avons pu malheureusement, faute d'isacène, continuer à l'asile de Bron, où nous avons assumé les fonctions d'interne pendant les vacances universitaires, notre étude clinique de ce purgatif. Pourtant, c'est avec plaisir que nous remercions ici notre Maître, le Docteur CONDOMINE, non seulement de nous avoir accordé sans hésiter la permission d'essayer l'isacène dans son service, mais surtout de l'intérêt qu'il nous a toujours montré.

Les autres observations ont été prises à l'hôpital Saint-Roch, de Nice, et à l'Asile Saint-Pierre, à Marseille. Celles provenant de l'hôpital Saint-Roch, se rapportent surtout à des affections du tube digestif. Celles de l'Asile Saint-Pierre, montrent les effets de l'isacène dans le cas de constipation banale, d'origine cérébrale. Nous y verrons les excellents résultats qu'on y obtient; elles prouvent en outre que l'isacène, dans un traitement de longue durée, ne produit pas d'accoutumance. Nous remercions sincèrement le Docteur VIAN et le Docteur ALOMBERT-GOGET, chefs respectifs de ces services.

Dans nos observations, l'isacène est administré le

soir (sauf dans quelques cas où nous le ferons remarquer). Les granules sont de 5 milligrammes. Les résultats sont ceux du lendemain matin.

1° *Hôtel-Dieu de Lyon* (service de M. le Professeur Roque).

I. — R... Jean, 40 ans, cultivateur, cirrhose éthylique, constipation opiniâtre.

4 granules : rien.

II. — D... Paul. Hémiplegie d'origine indéterminée. Gros cœur. Abdomen météorisé. Constipation rebelle.

4 granules : une selle, mais très dure et peu abondante.

III. — M... Jean-Pierre, 18 ans. Tuberculose pulmonaire. Grosse constipation.

4 granules : Rien.

IV. — C... Louis, 66 ans. Bronchite et emphysème. Constipation opiniâtre.

6 granules : Rien.

V. — D... Joseph, 39 ans. Bronchite; pneumonie guérie.

Constipation opiniâtre.

8 granules : 1 selle demi-molle.

VI. — F... Ernest, 65 ans. Bronchite. Hernie inguinale droite. Constipation durant depuis quatre jours, ventre souple, non météorisé.

10 granules : 1 selle demi-pâteuse.

VII. — D... Antoine, 52 ans. Cultivateur. Gros cœur. Arythmie et paraplégie spasmodique (sclérose en plaques). Élément éthylique marqué. Constipation sans troubles sphinctériens.

Pas de météorisme abdominal.

10 granules : une selle très pâteuse.

On continue à donner de l'isacène dans le service, avec des résultats favorables aux doses de 10 à 12 granules.

2) *Hôtel-Dieu de Lyon.* (Consultation de M. le Docteur Rebattu.)

VIII. — D... Raoul, 62 ans. Sclérose bilatérale des tympans. Surdité et bruits subjectifs intenses. A notre interrogation sur l'état de son tube digestif il répond qu'il est un constipé habituel : une selle tous les deux ou trois jours, très dure. Nous lui donnons de notre purgatif, en lui disant de revenir la semaine suivante. Il prend 4 granules par jour, avec les résultats ci-après :

4 granules : 2 selles molles.

Pas de granules : une selle dure.

Pas de granules : une selle dure.

4 granules : deux selles demi-molles.

4 granules : une selle molle.

4 granules : une selle molle.

Le malade revient nous voir à l'Hôtel-Dieu pour nous donner ces résultats. Nous le perdons ensuite de vue.

3) *Nice. Hôpital St-Roch.* (Service de M. le Docteur Vian.)

IX. — P... André, 43 ans. Entre pour cholécystite; les symptômes cèdent au bout de quelques jours de repos. En revanche s'installent des symptômes d'infection gastro-intestinale avec température, langue saburrale, constipation durant plusieurs jours avec de courts intervalles de diarrhée; le ventre est souple, peu douloureux; l'hémoculture et le séro-diagnostic, pratiqués à deux reprises, se montrent négatifs à l'Eberth et aux para.

4 granules le soir : le lendemain 2 selles moulées, plus une fois au cabinet sans colique.

4 granules trois jours de suite avec toujours une selle. Jamais il n'a ressenti de douleur.

Le malade sort guéri.

X. — V... Georges, 38 ans. Mêmes symptômes que dans le cas précédent. Hémoculture positive au mélitocoque.

4 granules : sans effets.

6 granules : 2 selles diarrhéiques dans la matinée.

6 granules : sans effet.

6 granules : 2 selles moulées.

XI. — L... Pierre, 32 ans. Mêmes symptômes que précédemment. Hémoculture et sérodiagnostic négatifs à l'Eberth et aux para.

4 granules : 1 selle moulée.

4 granules : 1 selle moulée.

4 granules : rien.

XII. — X..., officier dans l'armée italienne. Entré pour hémoptysie. Constipation opiniâtre due à l'administration de potions opiacées.

4 granules : rien.

8 granules : rien.

XIII. — X..., 63 ans. Entré dans le service des voies urinaires pour des troubles de la miction. Hypertrophie de la prostate. Hémorroïdes.

Il entre en médecine générale pour bronchite aiguë. Constipation opiniâtre dans le service.

4 granules : 1 selle moulée.

6 granules : 1 selle moulée.

XIV. — O... Jeanne, 28 ans, entre pour douleurs dans l'hypochondre gauche. Calcul du rein révélé à la radio. Constipation.

4 granules : une selle moulée.

XV. — R... Julie, 62 ans. Entre pour troubles gastro-intestinaux. Colibacillose : température élevée entre 39° et 40°. Hémoculture et sérodiagnostic négatifs à l'Eberth et aux para.

4 granules : rien.

6 — : rien.

8 — : 4 selles pâteuses.

XVI. — C... Marie, 80 ans. Entérocolite mucomembraneuse. Constipation.

4 granules : rien.

6 — : 1 selle moulée.

6 — : 1 selle moulée.

4) *Asile Saint-Pierre de Marseille.* (Service de M. le docteur Alombert-Goget, médecin-chef des Asiles.)

XVII. — R... Andrée. Constipation depuis 3 jours.

4 granules : 1 selle.

4 — : rien.

5 — : rien.

6 — : 1 selle abondante et glaireuse.

5 — : 2 selles un peu pâteuses.

On continue à donner 4 granules pendant 15 jours : 1 selle un peu pâteuse tous les matins.

XVIII. — G... Renée. Très constipée. N'est pas allée à la selle depuis 3 jours.

4 granules : 1 selle abondante.

3 — 1 selle abondante.

3 — : 1 selle pâteuse.

2 — : va abondamment à la selle.

2 — : 1 selle normale.

2 — : 1 selle normale.

2 — : 1 selle normale.

1 — : 1 selle normale.

On continue à administrer 1 granule tous les jours avec autant de succès. On arrête le traitement au bout d'une semaine. La malade continue à aller à la selle régulièrement.

XIX. — D... Marie. Malade très constipée qui ne va à la selle que tous les 4 à 6 jours. Tendance aux hémorroïdes. N'a pas eu de selles depuis 5 jours.

4 granules : 1 selle très dure contenant du sang provenant des hémorroïdes.

4 — : 1 petite selle.

3 — : rien.

3 — : 1 selle.

Les jours suivants on donne 3 granules; la malade va à la selle régulièrement; les selles sont cependant un peu dures. Elle suit le traitement ainsi pendant une semaine entière à 3 granules par jour avec tous les jours une selle matinale.

On interrompt le traitement; l'état se maintient encore pendant une semaine et demie au bout de laquelle cette amélioration cesse.

XX. — L... Marthe, 22 ans. Constipée chronique. Passe d'habitude 3 jours sans aller à la selle. Actuellement, elle n'y est pas allée depuis 2 jours.

- 4 granules : 2 selles pâteuses très abondantes.
2 — : 1 petite selle très dure seulement, au début de la matinée.
3 — : 1 selle abondante, un peu pâteuse.
3 — : 1 selle abondante, un peu pâteuse.
3 — : 1 selle abondante, un peu pâteuse.
2 — : plusieurs selles, mais très dures.
3 — : va bien à la selle.
3 — : va bien à la selle.
3 — : va difficilement à la selle.
5 — : plusieurs selles pâteuses.
5 — : plusieurs selles pâteuses.
3 — : 1 selle dure.
3 — : rien.

Le traitement est interrompu, la malade, épileptique, se trouvant en état de confusion complète.

XXI. — H... Jeanne, 25 ans. Va en moyenne à la selle tous les 2 à 3 jours.

- 2 granules : 2 selles peu abondantes, mais pâteuses.
3 — : rien.
3 — : 1 selle.
3 — : 1 selle abondante et pâteuse.
3 — : 1 selle abondante et pâteuse.
3 — : 1 selle abondante et pâteuse.
2 — : 1 selle un peu dure.
2 — : 1 selle un peu dure.
2 — : 1 selle un peu dure.
5 — : 1 selle abondante et pâteuse.
5 — : 1 selle abondante et pâteuse.
5 — : 1 selle abondante et pâteuse.
5 — : 1 selle abondante et pâteuse.

La malade se lasse et refuse de continuer le traitement. Cependant elle continue encore 2 jours à aller à la selle normalement.

XXII. — P... Françoise, 35 ans. Va à la selle difficilement tous les 2 ou 3 jours.

Avec 5 granules, on arrive à lui faire avoir régulièrement une selle pâteuse. Le traitement est continué 8 jours avec ce résultat favorable.

Lorsqu'on l'eût arrêté, on eût une amélioration qui s'est maintenue 4 jours.

5) *Observation personnelle.*

XXIII. — X... — Etudiant en médecine. Petit constipé habituel. Nous lui conseillons 4 granules d'isacine; il les prend à 17 h. 30. A 20 heures surviennent dans la rue des coliques extrêmement violentes avec envie impérieuse de se présenter à la garde-robe. 4 à 5 selles diarrhéiques dans la soirée. Furieux, devant ce résultat extraordinaire, il ne veut plus reprendre d'isacène.

CHAPITRE X

Conclusion

Dans les pages précédentes, nous n'avons pas caché notre enthousiasme pour l'étude chimique, expérimentale et clinique des purgatifs en général, mais surtout des purgatifs cathartiques et, parmi eux, de l'isacène.

Nous avons vu que l'isacène avait une toxicité nulle; nous avons de plus montré le manque de violence de son action et le peu d'inconvénients qui en résultait. Mais l'isacène n'en reste pas moins un purgatif et, comme tel, il doit entrer, en ce qui concerne ses indications, dans la règle de tout purgatif.

Aussi, dans ce chapitre, essaierons-nous d'expliquer dans quels cas on peut attendre des résultats thérapeutiques heureux; nous en rapporterons aussi les contre-indications.

Il nous a paru que la meilleure façon d'exposer la question, était de suivre pas à pas les idées de M. le Professeur Pic, sur la médication purgative, idées

qu'il a développées devant nous, à son cours magistral de thérapeutique de cette année, et, il y a quelques années, dans un article fait en collaboration avec M. BONNAMOUR; nous appliquerons ces données à l'isacène, en insistant sur les points particuliers que soulève le médicament.

Normalement, il y a équilibre dans l'organisme entre la formation de produits toxiques et leur élimination par les différents émonctoires, le tube digestif étant un de ces émonctoires. Les corps purgatifs peuvent servir à activer l'émonctoire intestinal et suppléer, dans une certaine mesure, à une déficience d'un autre émonctoire, de l'émonctoire rénal par exemple.

En outre, ils sollicitent l'action de tout le tube digestif, du foie et du rein. Il peut être utile de rechercher ces différentes actions. Il ne faut donc pas laisser de côté systématiquement tous les purgatifs et, de fait, ils ont dans la pratique de grosses indications.

Mais on en abuse journellement; c'est ainsi que certaines familles se purgent elles-mêmes, fréquemment et toujours sans demander l'avis du médecin. Il est imprudent de ne pas réagir contre de telles pratiques antiscientifiques.

En effet, tous les purgatifs, à quelques exceptions près, exceptions dont semble faire partie l'isacène, sont plus ou moins des poisons. Par exemple tout le monde connaît la toxicité du calomel et de l'aloès. De plus, certains possèdent des actions dangereuses. C'est ainsi que le Jalap peut causer des hémorragies intestinales, que la coloquinte peut provoquer un

accouchement prématuré, que la phénophtaléine peut léser le rein ,etc., etc.

Evidemment même à fortes doses l'isacène, corps anodin, ne semble jamais devoir produire des effets aussi fâcheux et c'est là un avantage considérable ; mais il n'en reste pas moins vrai que le médecin doit toujours les avoir présents à l'esprit, soit lorsqu'il veut avoir recours à la médication purgative, soit lorsqu'il veut choisir un corps purgatif parmi ceux qui lui viennent à l'idée.

Mais là ne s'arrête pas encore la liste, hélas longue, des méfaits des purgatifs.

Les purgatifs, administrés intempestivement ou non, peuvent être dangereux ; l'isacène, purgatif doux et presque anodin, l'est au minimum, mais ne fait pas exception. Aussi est-il très important pour le médecin de bien connaître les contre-indications absolues de la médication.

Il ne faut pas purger, sauf dans des cas bien déterminés, s'il y a troubles rénaux, hépatiques, cardiaques ou intestinaux.

D'après M. le Professeur PIC les contre-indications les plus courantes sont les suivantes :

1° Les états fébriles. Il faut toujours être bien sûr qu'un embarras gastrique n'est pas une typhoïde, une péritonite, une cholécystite ,etc.

2° La constipation par menace d'occlusion ou d'obstruction intestinale. On évitera de purger les hernieux, même s'ils sont constipés.

3° Il ne faut pas purger les vieillards, les cardiaques, les surmenés, même les convalescents.

4° Il est inutile ou nuisible de purger les nourrissons bien portants.

Ceci nous amène à cette conclusion que toute purgation doit être sérieusement motivée et que là, comme ailleurs, et même plus que partout ailleurs, il importe que le diagnostic prime la thérapeutique.

Les purgatifs, par augmentation du péristaltisme intestinal, peuvent déterminer des accidents graves de péritonite par perforation dans l'appendicite, la typhoïde, l'occlusion intestinale, les étranglements herniaires, les entérocolites muco-membraneuses, etc...

Bien plus, cette action sur le péristaltisme qu'exercent les purgatifs ne se limite jamais exclusivement au tube digestif; elle s'étend à toutes les dépendances de ce tube digestif et peut devenir un danger. On a publié des cas de lithiasie où l'augmentation du péristaltisme, du cholédoque ou de la vésicule avait causé une rupture cholédocienne ou cystique.

Il faut aussi leur imputer bien souvent les atrepsies du nourrisson. Ici c'est l'huile de ricin qui est la grande coupable. Depuis qu'on a vu, il y a de cela vingt ans, que l'huile de ricin n'était pas dangereuse pour les enfants, les parents se sont mis à en donner sans compter et de façon répétée. C'est là une cause d'atrepsie extrêmement fréquente et singulièrement importante. Dans le même ordre d'idées, le Professeur ARNOZAN a montré que l'usage des purgations répétées conduit à la cachexie.

Chez les cardiaques, ils peuvent produire une congestion trop intense de la muqueuse intestinale, exerçant ainsi une véritable action révulsive, occasionnant

parfois des anémies périphériques et même des anémies bulbaires suivies de mort.

Chez les gens bien portants, on les a vus provoquer par réflexe l'arrêt du cœur en diastole.

Dans l'épilepsie, un purgatif trop fort peut déclencher des crises.

Enfin GOSSET, il y a 2 ans, s'est élevé contre la nocivité de la pratique de la purgation avant les opérations. Il a vu très souvent des chocs opératoires qui leurs sont imputables. La purgation, en effet, provoque généralement de l'oligurie, s'accompagnant le plus souvent de diminution des matériaux éliminés par l'urine et augmentation du non dosé azoté urinaire. GOSSET explique que l'on produit ainsi une fermeture presque complète du rein, avec sa conséquence inéluctable : la rétention des produits toxiques dans l'organisme. Aussi conseille-t-il de ne purger que quelques jours avant seulement, ou à la rigueur, s'il faut de toute nécessité évacuer l'intestin, avoir recours à l'entéroclyse.

Comme on le voit, la médication purgative n'est pas exempte de dangers. Mais faut-il en déduire qu'elle devra être proscrite de la thérapeutique? Non, assurément; et la pratique de tous les jours, pratique ayant reçu la consécration des siècles qui nous ont précédés, est là pour nous prouver qu'on ne doit pas exagérer dans cette voie.

Aussi, M. le Professeur PIC, après avoir énuméré tous les aléas et les contre-indications de cette médication, se hâte-t-il d'ajouter: « La purgation est un moyen excellent, mais très puissant dont dispose la

médecine ». A cause de cette grande puissance, il pense que le médecin doit toujours en garder la direction, le contrôle en un mot. Pour cela, il doit bien préciser les doses, l'heure de l'administration (le soir ou le matin à jeûn), forcer les malades au repos au lit (tout le jour si possible), enfin les mettre à la diète (bouillon le matin et l'après-midi). Il estime que ces règles sont d'une importance considérable et qu'il ne faudrait y faire que de rares exceptions.

Les considérations précédentes montrent combien il serait précieux pour la médecine de trouver enfin un purgatif actif et anodin. Nous n'avons pas la prétention de dire que l'isacène est ce médicament tant désiré. Nous nous souvenons trop combien de corps ont été introduits à grand fracas dans la thérapeutique et combien peu ont survécu; nous nous rappelons le grand nombre de dérivés purgatifs de la phénolphtaléine qu'on a essayés, et qui tous ont été abandonnés.

C'est que seul le temps et l'usage clinique peuvent faire juger de l'excellence d'un médicament et nous entendons encore les paroles de M. le Médecin principal RUBENTHALER, qui, nous voyant faire ce travail, nous disait: « N'oubliez pas, GRASSET et sa théorie antixénique », nous citant comme exemple les arsénobenzols et les espoirs insensés qu'ils provoquèrent à leur apparition.

Nous ne pouvons, en finissant cette étude, que souhaiter que l'isacène, purgatif chimiquement rationnel, supporte avec succès l'épreuve de la pratique journalière.

CONCLUSIONS

I. — La diacétyldioxyphénylisatine ou isacène est un purgatif synthétique, chimiquement rationnel.

II. — Il fait partie du groupe des purgatifs cathartiques.

III. — Il agit d'une façon élective sur la fibre musculaire du colon dont il excite le péristaltisme.

IV. — La dose moyenne agissante est de 10 à 20 milligrammes, mais dans les cas de constipation opiniâtre il ne faut pas hésiter à monter à des doses thérapeutiques très élevées (50 à 60 milligrammes).

V. — Le médicament n'est pas toxique ni même irritant pour aucun appareil organique (digestif, glandulaire ou rénal).

VI. — L'action se fait sentir 10 à 12 heures après l'administration, sans s'accompagner d'aucune douleur abdominale et donne une ou plusieurs selles de consistance normale ou un peu ramollie.

VII. — Le médicament ne semble pas produire d'accoutumance.

<i>Vu :</i>	LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
LE DOYEN,	PIC.
JEAN LEPINE.	

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 13 Novembre 1926.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
J. GHEUSI.

BIBLIOGRAPHIE

- DECHAMBRE. — Dict. de Méd. (art. constipation).
- FLANDRIN. — La vie privée d'autrefois (chap. des remèdes).
- GUGGENHEIM. — Effet spécifique des purgatifs à action sur le côlon; dépendance de leurs propriétés coliques et de leur constitution chimique (*Schweiz. Med. Woch.*, 1925).
- S. KATZENELBOGEN et R. GÜDER. — Note thérapeutique sur un nouveau purgatif, « le diacétaldioxyphénylisatine (ou isacène » (*Schweitz. Méd. Woch.*, 1925).
- LENZ. — Observation de la fenêtre abdominale colique du chat. (*Arch. internationales de pharmacodynamie et de thérapeutique*, 1923, vol. 28).
- E. LITTRÉ et Ch. ROBIN. — Dict. de méd., de chir., de pharm., de l'art vétérinaire et des sciences qui s'y rapportent. Paris, 1878 (art. Indigo et Indican).
- MANQUAT. — Traité de thérapeutique.
- MARQUET. — Contribution à l'étude expérimentale de la bourdaine (*Thèse de Lyon*, 1920).
- A. MARTINET. — Thérapeutique clinique.
- M.-F. MASSON. — Des matières colorantes du groupe de l'indigo considérées du point de vue physiologique (*Arch. de physiol. normale et pathologique*, 1874, n° 6).
- MATHIEU. — Traité des maladies de l'estomac et de l'intestin.
- Robert NIGELLER. — Ueber Harnfarbstolle aus der indigo-gruppe (sur les matières colorantes de l'urine du groupe de l'indigo). (*Arch. für experimentelle pathologie und pharmacologie*, t. III, p. 67, 1874).

A. PIC. — Cours magistral de thérapeutique (1925-1926). (La médication purgative.)

A. PIC et BONNAMOUR. — *Bull. général de therap.* (oct. 1924).
T. 175. N° 8.

RICHAUD. — Précis de pharmacologie et de thérapeutique.

TROUSSEAU. — Cliniques de l'Hôtel-Dieu.

VIVIEN. — Propriétés thérapeutiques de la dihydroxyphtalophénone (phénolphtaléine) (*Thèse de Paris*, 1905).

TABLE DES MATIERES

Préface	9
Chapitre Premier. — Introduction.....	11
Chapitre II. — Historique	19
Chapitre III. — Traitement actuel de la constipation	35
Chapitre IV. — Propriétés physicochimique de l'isacène	43
Chapitre V. — Dosage; mode d'administration...	51
Chapitre VI. — Mode d'action	55
Chapitre VII. — Toxicité et mode d'élimination ...	65
Chapitre VIII. — Considérations cliniques.....	71
Chapitre IX. — Résultats thérapeutiques	75
Observations.....	79
Chapitre X. — Conclusion.....	87
Conclusions	93
Bibliographie.....	95



IMP. BOSC FRÈRES & RIOU

° 42, QUAI GAILLETON °

° ° ° ° ° LYON ° ° ° ° °



